

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 500

**LA PRESSION
COLLOÏDO-OSMOTIQUE
DES
LIQUIDES BIOLOGIQUES**

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION DE MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 1^{er} Février 1939

PAR

Paul MEYER

Né le 27 Février 1902, à Francfort-sur-le-Mein



LYON

IMPRIMERIE LÉON SÉZANNE

75, Rue de la Buire, 75

—
1939



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552408_0050

LA PRESSION
COLLOÏDO - OSMOTIQUE
DES
LIQUIDES BIOLOGIQUES

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 500

**LA PRESSION
COLLOÏDO-OSMOTIQUE
DES
LIQUIDES BIOLOGIQUES**

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION DE MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 1^{er} Février 1939

PAR

Paul MEYER

Né le 27 Février 1902, à Francfort-sur-le-Mein



LYON

IMPRIMERIE LÉON SÉZANNE

75, Rue de la Buire, 75

1939

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire.....	M. L. HUGOUNENQ
Doyen.....	M. J. LÉPINE
Assesseur.....	M. A. MOREL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. LANNOIS, HUGOUNENQ, PIC, CONDAMIN, PAVIOT,
NICOLAS, VILLARD, NOVÉ-JOSSERAND, TIXIER, COLLET, GAYET, CLUZET.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	{	MM. FROMENT
Cliniques chirurgicales.....		SAVY
Clinique obstétricale et Accouchements	{	PATEL
Clinique ophtalmologique		BERARD
Cliniques dermatologique et syphiligraphique		VORON
Clinique neurologique et psychiatrique		BONNET
Clinique médicale infantile		FAVRE
Clinique gynécologique.....		LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....		MOURIQUAND
Clinique urologique.....		COTTE
Clinique chirurgicale infantile et Orthopédie		REBATTU
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.....		CIBERT
Clinique des maladies infectieuses		TAVERNIER
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie		COURMONT
Chimie biologique et médicale		J. CHALIER
Chimie organique et Toxicologie.....		PONTHUS
Matière médicale et Botanique.....		FLORENCE
Parasitologie et Histoire naturelle médicale		MOREL
Anatomie.....		MANCEAU
Histologie		GUIART
Physiologie.....		LATARJET
Pathologie interne		POLICARD
Pathologie générale et thérapeutique		HERMANN
Anatomie pathologique.....		CORDIER
Chirurgie opératoire		CADE
Médecine expérimentale et comparée et Bactériologie		J.-F. MARTIN
Médecine légale.....		X...
Hygiène		ARLOING (F.)
Pharmacie et Pharmacologie.....		ETIENNE MARTIN
Hydrologie thérapeutique et Climatologie.....		ROCHAIX
		LEULIER
		PIERY

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours d'Anatomie médico-chirurgicale.....	MM. THEVENOT (Léon)
Chargé d'un cours d'Embryologie.....	NOEL

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
GABRIELLE	GUILLEMINET	DE ROUGEMONT	MORIN
DECHAUME	MORENAS	P. RAVAUT	BERTRAND
BERNHEIM	REVOL	PIGEAUD	CLAVEL
POLLOSSON	ENSELME	CROIZAT	LEVRAT
CHAMBON	SEDALLIAN	DELORE	
EPARVIER	CREYSSSEL	JOSSERAND	

EXAMINATEURS DE LA THÈSE



MM. POLICARD, président ; FLORENCE, assesseur ;
PONTHUS et MORIN.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

AVANT-PROPOS

Depuis le début de ce siècle, l'application, aux problèmes biologiques, des méthodes et des conceptions de la physico-chimie a étendu prodigieusement les connaissances des processus vitaux. Les actions mutuelles des ferments et des métabolites à l'intérieur de la cellule, la régulation de la respiration de l'organisme entier, pour ne citer que ces exemples relevant de deux domaines différents, ont perdu une partie du mystère dont elles s'entouraient auparavant.

Chez les mammifères, l'eau constitue plus de 60 % de la masse de l'organisme. Or, les lois qui régissent le maintien de ce pourcentage et la distribution de l'eau sur les différentes parties du corps sont, jusqu'à présent, beaucoup moins connues que celles auxquelles obéissent les échanges des gaz et des solides dissous dans l'eau de l'organisme. Cela doit sembler étonnant, si l'on considère la grande facilité avec laquelle les liquides biologiques se prêtent à la récolte et à l'analyse. Mais c'est précisément là la raison de l'ignorance relative dans laquelle nous nous trouvons. En effet, cette facilité contraste tellement avec la difficulté d'élucider par l'expérience immédiate ce qui se passe dans les tissus solides, qu'elle a conduit nombre d'auteurs à négliger, plus ou moins consciemment, les phénomènes tissulaires. Tant il est vrai que l'esprit humain a tendance à oublier les lacunes de ses connaissances ou à les cacher par des hypothèses souvent gratuites.

Pour cette raison, on essaie généralement d'expliquer les phénomènes du métabolisme de l'eau par les seules forces qui s'exercent sur les liquides biologiques. On passe sous silence les processus qui peuvent se dérouler, et qui

se déroulent certainement, dans les tissus. On considère comme le mécanisme entier ce qui ne peut en être qu'un fragment. Et l'on prend finalement pour une réalité ce qui n'est au mieux qu'une hypothèse de travail.

Ces exagérations doivent nécessairement provoquer des réactions et conduire d'autres auteurs à rejeter intégralement, non seulement les hypothèses trop hardies, mais même les quelques faits expérimentaux qui se trouvent à leur base. En effet, tandis que pendant de longues années, on a tenté de considérer les échanges d'eau à travers les parois capillaires comme dus au seul jeu de la pression colloïdo-osmotique et de la pression hydrostatique, un ouvrage tout récent sur la physiologie des capillaires [415] traite de « châteaux en Espagne mathématiques » (« rechnerische Wunschbauten ») tout ce qui touche à la pression colloïdo-osmotique.

A une telle situation, il n'y a qu'une seule issue: faire la part de ce que l'on sait vraiment et de ce que l'on ignore encore. C'est le seul moyen d'éviter à la fois le dogme et le scepticisme, qui sont, aussi bien l'un que l'autre, néfastes au progrès de la science. Si les faits acquis dans le domaine de la physico-chimie du métabolisme de l'eau ne suffisent pas encore, il s'en faut, à en expliquer tous les phénomènes, ils peuvent du moins constituer une base solide aux nombreuses recherches qu'il reste à entreprendre.

Le présent opuscule est conçu pour accomplir cette tâche quant à la pression colloïdo-osmotique des liquides biologiques et à son rôle, réel ou prétendu, dans le métabolisme de l'eau. Son auteur s'efforce d'être objectif, mais il ne s'adonne pas à l'illusion de pouvoir atteindre ce but. Après dix ans d'études des problèmes en question, il a nécessairement une opinion personnelle qui ne tardera pas à se manifester malgré lui toutes les fois qu'il lui faudra interpréter et enchaîner les uns avec les autres les différents résultats expérimentaux. Mais il tentera du moins de n'omettre aucun fait qui pourrait le gêner et de ne se livrer à aucun tour de force pour conserver l'homogénéité.

Certaines faces de l'exposé ressembleront beaucoup à la mise au point que l'auteur fit, il y a sept ans, dans les « Ergebnisse der Physiologie » [385]. Il ne saurait en être autrement, ni l'aspect essentiel du problème ni les conceptions générales de l'auteur n'ayant changé. Cependant, l'apparition de faits nouveaux et l'évolution consécutive des idées paraissent bien justifier une refonte de l'ensemble.

Aucun travail scientifique, la rédaction d'une mise au point non plus que la recherche expérimentale, ne peut se mener à bien en dehors d'un certain climat matériel et moral. Or, il y a cinq ans, les événements qui depuis lors bouleversent l'Europe, semblaient compromettre pour toujours la continuation de l'œuvre modeste de l'auteur de ces lignes. A cette heure critique de son existence, il a eu la bonne fortune de rencontrer en M. Auguste LUMIÈRE, un savant indépendant, un mécène éclairé, qui lui a fourni les moyens de poursuivre ses recherches dans le calme et avec toute la liberté d'esprit nécessaire. C'est donc à l'appui moral et matériel que l'auteur a reçu de M. Auguste LUMIÈRE et de son fils, M. Henri LUMIÈRE et à leur inépuisable bonté, qu'il doit la satisfaction de pouvoir, aujourd'hui, publier cet ouvrage, avec la collaboration désintéressée de la SOCIÉTÉ DES BREVETS LUMIÈRE. Dédier à ces deux hommes le modeste produit de son labeur, c'est pour l'auteur de ces lignes, non seulement un devoir, mais aussi un honneur.

Un autre devoir, non moins agréable, dont il voudrait s'acquitter ici, est celui d'adresser l'expression de sa respectueuse gratitude aux membres de son Jury de thèse, Messieurs les Professeurs POLICARD, FLORENCE et PONTIUS et Monsieur le Professeur agrégé MORIN.

I

INTRODUCTION HISTORIQUE

L'ensemble des questions relatives au métabolisme de l'eau est certainement le plus étendu et le plus complexe parmi tous les problèmes de la physiologie et de la pathologie. L'eau entre pour plus de la moitié dans la composition de tout être vivant, et cette proportion se maintient pratiquement constante malgré la multitude d'influences extérieures et intérieures. La nécessité d'une telle régulation du milieu intérieur, dans lequel se déroulent les processus vitaux, devient d'autant plus impérieuse que la différenciation de l'organisme progresse davantage. Certains protozoaires sont capables d'abandonner sans périr la plus grande partie de leur eau. On peut soustraire, aux civelles à peu près 50 % [74], aux lombrics environ 40 % de leur eau [258], sans que cette intervention n'implique un dommage irréversible. Chez les homoïothermes, par contre, des pertes d'eau beaucoup moins importantes déterminent déjà la mort. A cette plus grande sensibilité des organismes supérieurs correspondent des mécanismes physico-chimiques très complexes, destinés à protéger le métabolisme de l'eau contre les influences des facteurs extérieurs. Cependant, même chez les êtres primitifs, l'étude de ces mécanismes est éminemment difficile, car il n'y a, parmi ceux-ci, pas un seul qui ne serve en même temps à d'autres fonctions vitales. Les questions du métabolisme de l'eau sont ainsi plus ou moins étroitement liées aux problèmes de la résorption, du métabolisme intermédiaire, de l'excrétion, de la circulation, de la respiration, de la croissance, du vieillissement et à beaucoup d'autres encore.

Le premier essai pour ramener, non plus à des forces « vitales » obscures, mais à des processus physico-chimi-

ques intelligibles, les mouvements de l'eau dans l'organisme, aboutit à l'hypothèse que ce serait la pression osmotique des sels contenus dans les humeurs qui réglerait les échanges d'eau entre les différents organes et régions du corps. Mais par la suite, on dut se rendre compte que les parois des capillaires, les revêtements des cavités sereuses et même — avec certaines restrictions — les membranes cellulaires sont facilement perméables aux substances à dispersion moléculaire. Il devint donc difficile de supposer qu'il pût exister, à ces surfaces limites, des discontinuités de concentration durables, susceptibles de garantir des différences de potentiel osmotique.

Entre temps, on avait trouvé que dans l'organisme animal, la grande majorité des corps en relation avec l'eau sont présents à l'état colloïdal. Le vieux principe général d'après lequel les corps ne réagissent qu'en solution, fut complété par le corollaire que dans les conditions particulières du monde vivant, ces réactions se déroulent, presque sans exception, dans des systèmes colloïdaux.

Il était alors logique de rechercher si la régulation des mouvements de l'eau dans l'organisme était accessible, elle aussi, à l'explication par des mécanismes colloïdaux. L'honneur d'avoir, le premier, entrepris cet essai revient au physiologiste anglais E.-A. STARLING [549, 550]. Ayant trouvé que le plasma sanguin, enfermé dans des tubes de membrane animale (péritoine de veau), peut retenir l'eau contre une pression de 30 m_m de mercure, STARLING reconnut que ce phénomène est dû à la pression osmotique des colloïdes contenus dans ce liquide. En avance d'un quart de siècle sur la science de son temps, il fonda sur cette observation une théorie du métabolisme de l'eau, qui expliquait à la fois la régulation des échanges de liquide entre le sang et les tissus et la formation de l'urine primitive dans les glomérules rénaux.

Parvenue ainsi au foyer des problèmes relatifs au métabolisme de l'eau, la pression colloïdo-osmotique du sang ⁽¹⁾

(1) Il sera utile de faire déjà ici une remarque au sujet de la terminologie. H. SCHADE [522], croyant que la pression colloïdo-osmotique ressemblerait beaucoup plus à la pression de gonflement des gels qu'à la pression osmotique des cristalloïdes, a proposé, pour la désigner, l'expression « pression oncotique », qui d'après lui aurait l'avantage de ne renfermer aucun préjugé. Cependant, la mesure de cette force devrait alors

ne l'a plus guère quitté. Pendant une vingtaine d'années, il est vrai, faute de méthodes précises et commodes de mesurer cette force, la question n'avancait pas davantage. Cependant, depuis que de tels procédés ont été élaborés, on a vite abandonné les quelques hypothèses formulées entre temps. Les auteurs de ces hypothèses avaient essayé d'asseoir sur les résultats obtenus avec des systèmes colloïdaux solides, la pathologie des mouvements de l'eau dans l'organisme, en assimilant à ces systèmes grossiers la structure éminemment complexe des tissus vivants. Depuis environ 15 ans, c'est à nouveau à la pression colloïdo-osmotique, et presque à elle seule, que l'on fait appel pour comprendre la physiologie et la pathologie du métabolisme de l'eau. Et il est une preuve éclatante pour le génie de STARLING que toutes les interprétations depuis lors proposées ne sont que des modifications de sa théorie originale.

logiquement s'appeler « oncométrie », et ce terme s'emploie déjà pour caractériser des méthodes tout à fait différentes. Comme KROGH [281] l'a très judicieusement remarqué, il est inadmissible de rendre plus pénible, par une nomenclature mal choisie, la compréhension de phénomènes qui sont déjà assez compliqués sans cela. Et puisque l'on sait aujourd'hui que la pression colloïdo-osmotique est une force complexe qui a certainement moins de parenté avec la pression de gonflement des gels qu'avec la pression osmotique des cristalloïdes, la désignation « pression oncotique », adoptée d'ailleurs par peu d'auteurs seulement, n'a plus de raison d'être.

II

LA PHYSICO-CHIMIE DE LA PRESSION COLLOÏDO-OSMOTIQUE

Thomas GRAHAM [203, 204], le père de la chimie colloïdale, avait déjà remarqué que les solutions des colloïdes exercent une pression osmotique, qu'il croyait même, à tort, assez importante. En vérité, puisque le poids moléculaire des corps colloïdaux est très élevé, leurs pressions osmotiques sont très petites par rapport à celles des cristalloïdes. Néanmoins, elles restent mesurables, tandis que les autres propriétés dépendant du poids moléculaire, telles que les déplacements des points d'ébullition et de congélation, ne le sont pratiquement plus. En effet, une solution aqueuse à 1 % d'un corps dont le poids moléculaire est de 20.000, gèle déjà à $-0,001^{\circ}$, tandis que théoriquement, elle exerce une pression osmotique de 10 %_m d'eau. Ces considérations théoriques ont donné lieu, par la suite, à de nombreux essais de détermination du poids moléculaire de colloïdes hydrophiles au moyen de leur pression osmotique. Cependant, à mesure qu'on réussissait à perfectionner les procédés de mesure et à approfondir les conceptions théoriques, on devait reconnaître qu'il n'existe pas de relation simple entre le poids moléculaire d'un colloïde hydrophile et la pression osmotique de ses solutions. La pression colloïdo-osmotique est une force complexe, la résultante de plusieurs facteurs hétérogènes, qu'il est le plus souvent très malaisé de séparer les uns des autres. Les mesures plus anciennes de PFEFFER [469], MARTIN [366], MOORE et ROAF [413, 414, 488], PARKER [412], ADAMSON [19], LILLIE [343], REID [485, 486], HÜFNER et GANSSER [243], WILSON [601, 602] et d'autres encore, qui n'ont pas tenu compte de ce fait, n'ont plus qu'un intérêt historique. Entre temps, DONNAN [112, 113], J. LOEB [348-350] et Wo. OSTWALD [449, 450] ont démontré l'intervention, dans la pression colloïdo-osmotique, des ions dif-

fusibles d'une part, de l'hydratation des particules colloïdales de l'autre, et SØRENSEN [543, 544, 545] et ADAIR [15-17] ont indiqué des méthodes permettant d'éliminer, soit par des conditions expérimentales particulières, soit par le calcul, ces sources d'erreur. La discussion de ces méthodes et l'énumération des poids moléculaires mesurés à leur aide dépasserait de loin le cadre du présent exposé, dont le sujet est d'ailleurs, dans une large mesure, indépendant de ce domaine de recherches ⁽²⁾. Ce qui importe, par contre, pour la compréhension du rôle de la pression colloïdo-osmotique dans le métabolisme de l'eau, c'est l'étude théorique des différentes forces dont elle se compose.

A. — LES COMPOSANTES ENERGETIQUES.

1° La pression osmotique vraie.

Lorsqu'on place la solution d'un colloïde lyophile dans une cellule osmotique dont la membrane est imperméable aux colloïdes, mais facilement perméable aux sels et aux molécules non colloïdales, il s'établit une différence de pression entre l'intérieur de la cellule et le solvant pur dans lequel elle plonge. Si cette pression était intégralement comparable à la pression osmotique d'une solution saline, elle ne devrait dépendre, à température constante, que du nombre des particules colloïdales par unité d'espace. D'après la loi de VAN'T HOFF, il serait

$$P_0 = R \cdot T \cdot c,$$

où P_0 est la pression observée, R la constante des gaz, T la température absolue et c la concentration de la solution. L'expérience montre qu'il n'en est pas ainsi : la pression osmotique des colloïdes biologiques ne s'élève de manière uniforme ni avec la température, ni avec la concentration ⁽³⁾. Cela est dû à ce que dans la pression colloïdo-osmotique observée, il entre, outre la pression osmotique vraie, d'une part la pression osmotique des ions inégale-

(2) En outre, il existe sur ce sujet une mise au point assez récente de A. ROCHE [489].

(3) Dans certaines conditions, on peut néanmoins se servir de la mesure de la pression colloïdo-osmotique pour mettre en évidence une variation du nombre des particules colloïdales. RÓNA et ELKERS [502] ont ainsi pu constater une augmentation de cette pression pendant le stade initial de la digestion d'une protéine par la trypsine, déjà avant que le clivage puisse être décelé par des méthodes chimiques. D'autre part, la comparaison des

ment répartis sur les deux côtés de la membrane par le fait de l'équilibre de DONNAN, et d'autre part la pression d'hydratation des particules colloïdales.

2° La pression d'hydratation.

Même dans les solutions colloïdales les plus pures, dans lesquelles aucune influence de la part d'ions diffusibles ne peut entrer en jeu, la pression colloïdo-osmotique augmente plus vite que la concentration. Ce n'est qu'aux très faibles concentrations que les solutions colloïdales se comportent comme des solutions idéales. Déjà pour les concentrations peu élevées, il intervient un nouveau phénomène, l'hydratation des particules. Celles-ci (comme d'ailleurs les particules de beaucoup de cristalloïdes également) sont entourées, en solution aqueuse, de couches plus ou moins épaisses d'eau liée ⁽⁴⁾. Dans une solution étendue, ces enveloppes des différentes particules ne se touchent pas, celles-ci sont indépendantes les unes des autres, et la pression exercée par le système est une pression osmotique vraie. Dans les solutions plus concentrées, les zones d'eau liée seront de plus en plus serrées les unes contre les autres ; leur étendue diminuera ; l'avidité des particules pour l'eau n'est plus entièrement satisfaite, leur pression d'hydratation s'ajoute à la pression osmotique vraie, et cette force additive est d'autant plus forte que la concentration est plus élevée ⁽⁵⁾. On se trouve donc en présence d'une sorte de « pression de gonflement », comparable à la pression exercée lors du gonflement d'un gel.

variations respectivement des taux des fractions protéiques, de la viscosité et de la pression colloïdo-osmotique lors de la réunion *in vitro* d'un antigène avec l'anticorps correspondant a permis à Auguste LUMIÈRE et Paul MEYER [355a-355e] de conclure que la caractéristique essentielle de cette réaction consiste en un accroissement du volume des particules colloïdales, dont le nombre reste sensiblement proportionnel à la concentration des protéines. Cette conclusion a pu être confirmée ultérieurement par la détermination de l'« espace non-solvant » [355f, 355g].

(4) Ce n'est pas la place ici d'entrer plus avant dans la question de l'eau liée, un des problèmes les plus controversés de la colloïdologie actuelle. L'eau liée par les colloïdes a probablement perdu le caractère d'un liquide et possède les mêmes propriétés que la « glace VI » de la physico-chimie. Pour plus de détails, voir la revue rapide publiée récemment par l'auteur [398].

(5) Cet état survient chez les colloïdes hydrophiles déjà à des concentrations assez faibles, ce qui ressort, non seulement de leur pression osmotique, mais aussi de leur viscosité, de leur tendance à la gélification et de leur thixotropie fréquente.

Wo. OSTWALD [449, 450] a souligné que la déviation de la ligne droite que présente la courbe de la pression colloïdo-osmotique en fonction de la concentration, obéit, en effet, à la même loi que le gonflement des gels, à savoir

$$P_g = k \cdot c^n,$$

où P_g est la pression de gonflement, c la concentration du colloïde et k et n des constantes (POSNJAK [475]) ^(e). La

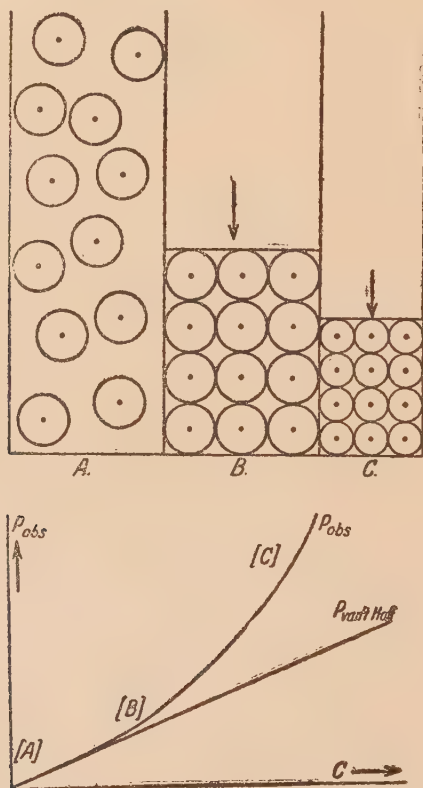


FIGURE 1. — La pression osmotique observée et la pression osmotique vraie (pression de VAN'T HOFF) de la solution d'un colloïde hydrophile et l'interprétation phénoménologique donnée par OSTWALD [450] (voir texte).

(e) D'après IMAI [244], la pression colloïdo-osmotique totale d'un sérum varierait, à température constante, avec la concentration suivant une équation

$$p = a \cdot C^m$$

où a et m sont des constantes. Il est évident que cette équation n'est rien d'autre que celle de POSNJAK et que, par conséquent, elle ne peut être juste, puisqu'elle néglige aussi bien la pression osmotique vraie que la pression due à l'équilibre de DONNAN.

pression exercée par la solution d'un colloïde lyophile, exempt de sels diffusibles, se compose donc de deux facteurs: la pression osmotique vraie et la pression d'hydratation:

$$P = R \cdot T \cdot c + k \cdot c^n \text{ (Wo. OSTWALD [449, 450])}.$$

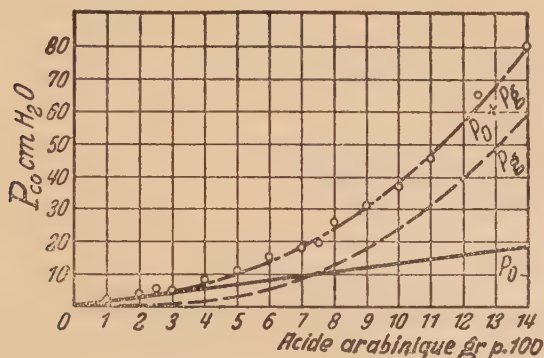


FIGURE 2. — La pression colloïdo-osmotique de l'acide arabinique, en fonction de la concentration, au pH 1,7 (P. MEYER [385]). (D'après THOMAS et MURRAY [561], aux pH inférieurs à 1,9, l'acide arabinique n'est pas ionisé; dans ces conditions, par conséquent, il ne se produit pas d'équilibre de DONNAN). $P_0 + P_g$: pressions observées. P_0 : pression osmotique vraie. P_g : pression d'hydratation.

On peut arriver à des équations semblables, non seulement par la déduction phénoménologique ci-dessus, mais aussi par des raisonnements de cinétique moléculaire ou de thermodynamique (7).

Du point de vue de la cinétique moléculaire, la pression osmotique correspond à la somme des impulsions données, par unité de temps, à la surface de la membrane semi-perméable. Dans un système à particules rigides, toutes ces impulsions viennent de particules qui heurtent immédiatement la paroi; leur nombre est donc proportionnel à la concentration, et la pression exercée est de $P = R \cdot T \cdot c$. Dans les systèmes à particules déformables, cependant, tels que les solutions colloïdales, il s'y ajoute les impulsions heurtant les particules voisines de la paroi et transmises par celles-ci. La probabilité de la transmission de tels chocs indirects sur la paroi est proportionnelle au carré de la concentration des particules. La pression osmotique totale du système devient donc

$$P = R \cdot T \cdot c + k \cdot c^2.$$

(7) Ces raisonnements sont empruntés respectivement à HALLER [214] et à Wo. OSTWALD [450].

Du point de vue thermodynamique, la pression osmotique d'une solution idéale concentrée se calcule, d'après la théorie du potentiel thermodynamique (VAN LAAR), à

$$P = \frac{R \cdot T}{v_o} [-\ln(1 - c_m)],$$

où v_o est le volume moléculaire du solvant et c_m la proportion moléculaire [molécules dissoutes/(molécules dissoutes + molécules de solvant)]. Par développement en série, il vient

$$P = \frac{R \cdot T}{v_o} [c_m + \frac{1}{2} c_m^2 + \frac{1}{3} c_m^3 + \dots]$$

ou

$$P = K_1 c + K_2 c^2 + K_3 c^3 + \dots$$

ou approximativement, si l'on néglige les termes supérieurs de la série :

$$P = R \cdot T \cdot c + K \cdot c^2.$$

Les équations obtenues par raisonnement de cinétique moléculaire ou de thermodynamique se présentent sous la même forme que la formule d'OSTWALD. Les trois équations deviennent identiques, si dans celle-ci l'exponent n devient 2. Et en effet, pour toutes les solutions colloïdales jusqu'à présent examinées, l'exponent trouvé par voie empirique est très voisin de cette valeur.

3° L'équilibre de Donnan.

Dans les liquides biologiques, la situation est en outre compliquée par le fait de l'équilibre de DONNAN. La plupart des colloïdes lyophiles et les colloïdes biologiques sans exception sont des électrolytes colloïdaux, c'est-à-dire des électrolytes dont l'un des ions a les caractères d'un colloïde. Dans un tel cas, les ions diffusibles présents dans la solution ne peuvent pas se répartir également sur les deux côtés de la membrane d'un osmomètre parce que le liquide à l'intérieur de celui-ci ne serait alors pas électriquement neutre. La présence de l'ion indiffusible modifie donc la répartition de tous les autres ions sur les deux côtés de la membrane, et cela de sorte que du côté opposé à l'ion colloïdal, ce sont les ions de même charge que celui-ci qui sont en excès, tandis que du côté de l'ion indiffusible, il y a davantage d'ions diffusibles de charge contraire.

Si, par exemple, on sépare par une membrane semi-perméable, une solution de chlorure de sodium d'une part, d'autre part une solution du sel sodique d'un anion col-

loïdal R^- , il se passe ceci (les minuscules représentent les concentrations ⁽⁸⁾ des différents ions) :

Situation de départ		Situation d'équilibre	
$c_1 Na^+$	$Na^+ c_2$	$(c_1 + x) Na^+$	$Na^+ (c_2 - x)$
$c_1 R^-$	$Cl^- c_2$	$c_1 R^-$	$Cl^- (c_2 - x)$
		$x Cl^-$	

Par un simple raisonnement thermodynamique ⁽⁹⁾, DONNAN [112, 113] pouvait montrer que l'équilibre est atteint quand

$$(c_2 - x)^2 = x \cdot (c_1 + x) \quad (10),$$

⁽⁸⁾ Depuis l'établissement de l'équation de DONNAN, la théorie des électrolytes a subi, à la suite des travaux de BJERRUM, DEBYE, HÜCKEL, BROWSTED et d'autres, des modifications considérables. D'après les conceptions actuellement admises, on ne peut, dans les raisonnements concernant les actions des masses en solution, baser les calculs sur les concentrations des molécules ou des ions réagissants qu'à condition que ces concentrations soient vraiment proportionnelles aux masses actives. Cette condition n'est remplie que dans l'état gazeux ou dans les solutions très étendues. Déjà dans les solutions relativement étendues, il se produit des écarts notables de cette relation par le fait des attractions intermoléculaires dues aux charges libres des ions. En d'autres termes, dans ces solutions, le degré de dissociation des électrolytes forts semble diminué. D'après la théorie d'activité de BJERRUM, cependant, on doit considérer les électrolytes forts comme toujours entièrement dissociés. Par conséquent, on doit, dans le calcul de la pression osmotique, de la conductivité relative et de la masse active, multiplier la concentration d'un ion par certains facteurs, appelés respectivement coefficient osmotique, coefficient de conductivité et coefficient d'activité. Quand donc on parle ici et plus loin de concentration, il est bien entendu qu'il serait plus juste de parler de « masse active » ou d'« activité », c'est-à-dire du produit de la concentration et du coefficient d'activité. Dans ce cas, les pressions auxquelles aboutissent les calculs ne seraient pas les pressions osmotiques observées, mais leur produit avec le coefficient osmotique, dont la valeur absolue dépend, tout comme celle du coefficient d'activité, de la nature de l'ion et de celle du solvant. Pour ne pas compliquer inutilement son exposé, l'auteur a cru devoir conserver l'ancienne nomenclature, et cela à d'autant plus forte raison que l'exposé s'adresse en premier lieu aux biologistes et que les questions intéressant la biologie de la pression colloïdo-osmotique ne gagneraient guère en clarté par l'introduction des termes modernes.

⁽⁹⁾ L'équation de DONNAN avait déjà été découverte par GIBBS [183, 184], mais elle était tombée dans l'oubli. On trouve le raisonnement et le calcul qui y mènent dans les traités de chimie physique et dans la mise au point antérieure de l'auteur.

⁽¹⁰⁾ Si l'un des ions diffusibles en présence est bivalent, l'équation prend la forme suivante :

$$(c_2 - x)^2 = x^2 (c_1 + x).$$

Dans les conditions biologiques, cela n'a pas grand intérêt, tous les ions quantitativement importants étant monovalents dans les liquides en question. Si l'ion indiffusible est, lui, plurivalent, l'équation garde néanmoins sa forme indiquée; dans ce cas, c_1 représente, non pas la concentration moléculaire, mais la concentration d'équivalence.

c'est-à-dire quand les produits des concentrations des ions diffusibles respectivement sur les deux côtés de la membrane sont égaux.

Du côté de l'ion indiffusible R^- , la concentration des ions diffusibles est $2x + c_1$; du côté opposé, elle est $2(c_2 - x)$. D'après l'équation de DONNAN, il est

$$(c_2 - x)^2 = x(c_1 + x),$$

et, par conséquent,

$$2(c_2 - x) = 2\sqrt{x^2 + c_1x} = \sqrt{4x^2 + 4c_1x}.$$

Or, il est

$$2x + c_1 = \sqrt{(2x + c_1)^2} = \sqrt{4x^2 + 4c_1x + c_1^2},$$

c'est-à-dire la concentration des ions diffusibles du côté de l'ion indiffusible est supérieure à celle des ions diffusibles du côté opposé.

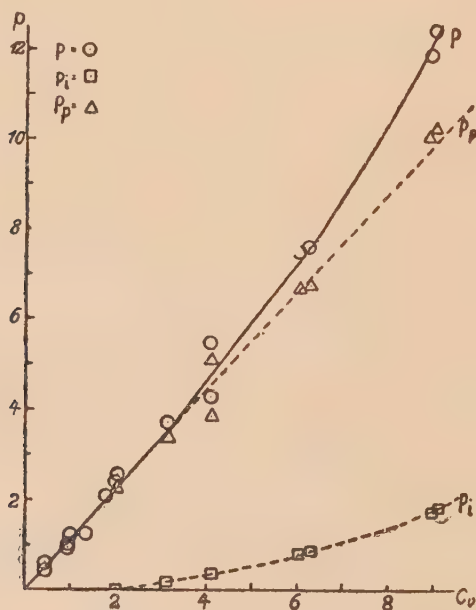


FIGURE 3. — Variations de p (pression observée), de p_i (pression due à la répartition inégale des ions diffusibles de part et d'autre de la membrane) et de p_p (pression osmotique vraie des ions protéiques) en fonction de la concentration C_v (en gr. p. 100 cm³ de solvant) pour la globuline du sérum frais de Cheval à pH 7,4 (ROCHE et BRACCO [490]).

La différence entre les concentrations des ions diffusibles présents sur les deux côtés de la membrane

$$D = 2x + c_1 - 2(c_2 - x) = c_1 + 4x - 2c_2$$

donne lieu à l'apparition d'une pression osmotique

$$P_{or} = R \cdot T \cdot (c_1 + 4x - 2c_2).$$

D'après l'équation de DONNAN, on a

$$x = \frac{c_1^2}{c_1 + 2c_2}.$$

En remplaçant x par ce terme, on obtient

$$P_{or} = R \cdot T \cdot (c_1 + \frac{4c_2^2}{c_1 + 2c_2} - 2c_2) = R \cdot T \cdot \frac{c_1^2}{c_1 + 2c_2}.$$

Cette pression s'ajoute à celle que la solution colloïdale exercerait si le colloïde en question n'était pas un électrolyte :

$$P_{co} = R \cdot T \cdot c_1 + kc_1^n.$$

La pression osmotique totale d'un colloïde électrolyte est donc :

$$P = P_{co} + P_{or} = R \cdot T \cdot c_1 (1 + \frac{c_1^2}{c_1 + 2c_2}) + kc_1^n. \quad (11)$$

Il est intéressant d'envisager les limites que P peut atteindre quand le rapport entre les concentrations des ions diffusibles et de l'ion colloïdal varie. Dans le calcul de ces valeurs limites, on peut négliger le terme additif, qui est relativement indépendant de ce rapport ⁽¹²⁾.

(11) Cette équation n'est toujours qu'une simplification. En réalité, l'équation de DONNAN n'est rigoureusement valable que pour les solutions très étendues. Pour les solutions plus concentrées, ADAIR et ROBINSON [18] l'ont remplacée par une équation de forme tout à fait différente. Cependant, si l'équation d'ADAIR peut servir au calcul du poids moléculaire des protéines à partir d'un certain nombre de valeurs expérimentalement déterminées, l'équation développée ci-dessus est, elle, plus expressive. Dans un exposé uniquement destiné à faciliter la compréhension des différentes forces entrant dans la pression colloïdo-osmotique, elle paraît plus indiquée que celle d'ADAIR, dont on trouve le développement dans la mise au point mentionnée par A. ROCHE [489] et dans les nombreux mémoires originaux publiés par ADAIR [15-18].

(12) Cette indépendance n'est pas absolue. Les ions diffusibles ne sont certainement pas sans influence sur les constantes k et n . La constante k dépendra, en outre, probablement de la température, ce qui ne ressort pas de la forme de l'équation, telle que nous l'avons donnée. Dans les liquides biologiques, pourtant, ces influences seront négligeables.

Lorsque la concentration de l'ion colloïdal devient infinie par rapport à celle des ions diffusibles, l'équation

$$P' = c_1 \cdot R \cdot T \cdot \left(1 + \frac{c_1}{c_1 + 2c_2}\right)$$

devient

$$P'_1 = 2 \cdot c_1 \cdot R \cdot T,$$

c'est-à-dire la pression observée correspond à la pression osmotique de l'électrolyte colloïdal en équilibre avec de l'eau pure, dont il serait séparé par une membrane imperméable aux deux sortes d'ions.

D'autre part, lorsque la concentration des ions diffusibles devient infiniment plus grande que celle de l'ion indiffusible, il vient

$$P'_2 = c_1 \cdot R \cdot T,$$

c'est-à-dire seul l'ion colloïdal exerce une pression osmotique.

Dans le cas des colloïdes biologiques, les conditions dans lesquelles l'une ou l'autre de ces valeurs limites peut s'établir, ne sont presque jamais réalisables. La valeur observée se situe presque toujours assez loin de chacun des deux extrêmes. Notons cependant que SOERENSEN [543-545] a pu déterminer le poids moléculaire de l'ovalbumine cristallisée, de la sérumbalbumine et de la sérumboglobuline, en mesurant la pression osmotique de solutions dans du sulfate d'ammonium à forte concentration, c'est-à-dire dans des conditions se rapprochant de celles de la limite P_1 , et à un pH voisin du point isoélectrique.

C'est au point isoélectrique que la pression colloïdo-osmotique passe par un minimum parce que l'ionisation des électrolytes colloïdaux et, par conséquent, leur influence sur la répartition des ions diffusibles y sont le plus faible. Déjà LILLIE [343] et MOORE et ROAF [413, 414] avaient observé que l'addition de petites quantités d'acides diminue la pression osmotique des protéines et que l'addition de quantités plus élevées l'augmente, tandis que les bases la font s'accroître d'emblée. Ce phénomène s'explique par le fait que le point isoélectrique des protéines se trouve dans la région acide. Par des recherches minutieuses, Jacques LOEB [348-350] a montré qu'en ce qui concerne l'influence du pH et de la valence des ions diffusibles, la pres-

sion osmotique des protéines obéit, dans une large mesure, aux lois de DONNAN. En présence de concentrations élevées d'acide ou de sels neutres, cependant, la pression osmotique des protéines retombe (J. LOEB [348-350], SOERENSEN [543-545], HIROTA [234], OGATA [443] et d'autres), par suite de la diminution, par les acides forts et les sels neutres, de l'ionisation du colloïde électrolyte.

ATCHLEY, LOEB et BENEDICT [27], et d'autres après eux, ont constaté qu'entre le sérum humain et une solution d'électrolytes qui en est séparée par une membrane de collodion il s'établit un équilibre de DONNAN. La part de la pression osmotique des ions diffusibles dans la pression colloïdo-osmotique d'un sérum sanguin n'a pas encore été déterminée de manière précise. G. HECHT [221] a mesuré le potentiel de membrane dû à l'équilibre de DONNAN et calculé à partir du résultat obtenu que, sur les 40 %_m d'eau de la pression colloïdo-osmotique d'un sérum humain, 18,6 %_m doivent être attribués à la pression osmotique des ions inégalement répartis. Ce résultat est certainement faux. D'une part, HECHT a déterminé le potentiel de membrane à l'aide d'électrodes à hydrogène, sans que les liquides aient été en équilibre avec l'atmosphère d'hydrogène⁽¹³⁾. D'autre part, son calcul aboutit à un résultat très proche de la valeur limite P_1 qui correspond à une prépondérance infinie de la concentration de l'ion colloïdal par rapport à celle des ions diffusibles ; or, dans le sérum, c'est tout au contraire la concentration moléculaire de ceux-ci qui est de loin la plus forte. La part de l'équilibre de DONNAN dans la pression colloïdo-osmotique du sérum sanguin (et de tous les liquides biologiques) est donc certainement beaucoup plus petite que HECHT ne l'a supposé. Cependant, elle n'est pas négligeable⁽¹⁴⁾ ; se basant sur le fait que le sérum sanguin normal contient par litre

(13) Il serait très intéressant de reprendre les expériences de HECHT en se servant ou d'électrodes à quinquhydrone, ou d'électrodes de verre.

(14) ELIAS et GOLDSTEIN [128] croient qu'à la suite des travaux d'ADAIR [15-18], on pourrait négliger la part de l'équilibre de DONNAN dans la pression colloïdo-osmotique. Cette opinion ne peut être due qu'à une interprétation erronée des travaux d'ADAIR qui, tout au contraire, s'est efforcé d'évaluer exactement le rôle des cristalloïdes dans la pression osmotique des colloïdes. Une autre question serait de savoir si les modifications que la teneur en cristalloïdes des liquides biologiques peut subir in vivo sont assez importantes pour avoir une influence nette sur la pression colloïdo-osmotique. Cette question sera traitée plus loin.

300 milli-équivalents d'ions monovalents et que ses protéines peuvent lier 12 milli-équivalents de bases, VAN SLYKE [577] calcule à 6 % d'eau la part de l'équilibre de DONNAN dans la pression colloïdo-osmotique. Cette valeur paraît tout au moins assez proche de la réalité. Il ressort des recherches de SOERENSEN [543-545], que les molécules protéiniques du sérum exercent à elles seules une pression osmotique d'environ 26 % d'eau. Par addition de ces deux chiffres, on parvient à une pression colloïdo-osmotique identique à la moyenne des valeurs mesurées par la plupart des observateurs.

B. — LES BASES MATERIELLES DE LA PRESSION COLLOÏDO-OSMOTIQUE DES LIQUIDES BIOLOGIQUES.

1° Constituants colloïdaux.

Non seulement les substances colloïdales, mais aussi les corps à dispersion moléculaire déterminent la valeur de la pression colloïdo-osmotique ; cela ressort nettement de l'analyse précédente des différents facteurs dont cette force se compose. Parmi les constituants colloïdaux des liquides biologiques, ce sont les protéines qui, à ce point de vue, occupent la première place, aussi bien par leur prépondérance quantitative que par leurs propriétés particulières. Le rôle des lipides, si tant est qu'ils en jouent un, est de bien moins d'importance. Du côté des constituants diffusibles, seuls les électrolytes en général et les ions d'hydrogène en particulier peuvent retenir l'intérêt. Les non-électrolytes à dispersion moléculaire, tout au moins dans les concentrations qu'ils peuvent atteindre dans les conditions physiologiques, n'ont aucune influence sur la pression colloïdo-osmotique.

a. — LES PROTÉINES.

Protéines totales.

Déjà les premiers observateurs (STARLING [549], MARTIN [366], MOORE et ROAF [413, 414, 488] et leurs collaborateurs [49, 412], REID [485, 486], LILLIE [343], HÜFNER et GANSSER [243] et d'autres) avaient vu que la pression osmotique d'une solution de protéines augmente avec la concentration ; on croyait alors que cette fonction était linéaire. SOERENSEN [543, 544] cependant constata que la

pression osmotique par gramme d'ovalbumine est loin d'être constante. En ce qui concerne les liquides biologiques, MAYRS [369] trouva que, lors de la dilution du sérum humain, la pression colloïdo-osmotique décroît plus vite que la concentration. A peu près au même temps que cet auteur, VERNEY [581] observa le même phénomène et entreprit son analyse systématique. En diluant, par addition progressive de liquide de Ringer, le sérum humain jusqu'au double du volume de départ, il trouva que la courbe de la pression colloïdo-osmotique en fonction de la concentration correspondait à l'équation

$$p(v - b) = K,$$

où p représente la pression osmotique, v la valeur réciproque de la concentration en protéines, K une constante et b une autre constante, indiquant le volume effectif des particules colloïdales dans la solution non diluée ⁽¹⁵⁾. Cette équation a une certaine ressemblance avec l'équation de VAN DER WAALS qui exprime les relations entre le volume et la pression d'un gaz fortement comprimé. VERNEY conclut de cette ressemblance que la situation dans une solution de protéines correspond à celle qui existe dans un gaz comprimé ⁽¹⁶⁾, ce qui l'amène à supposer que l'espace rempli par les protéines est, par le fait de la liaison d'eau aux particules, beaucoup plus grand en solution qu'à l'état sec (voir plus haut « Pression d'hydratation »). A l'exception de VON FARKAS [146, 148] qui, lui, trouve que la pression colloïdo-osmotique par gramme de protéines sériques reste constante pour toutes les concentrations comprises entre 3 et 7 %, tous les observa-

⁽¹⁵⁾ NAGAOKA [420] a transformé l'équation de VERNEY, en y introduisant la température absolue T , à laquelle, d'après lui, la pression colloïdo-osmotique est proportionnelle, et en remplaçant la valeur réciproque v de la concentration par sa valeur directe c . L'équation prend alors la forme suivante :

$$p = \frac{K' \cdot T \cdot c}{1 - b \cdot c}.$$

⁽¹⁶⁾ La comparaison des protéines en solution avec un gaz comprimé n'est pourtant pas tout à fait exacte ; tandis que dans les solutions, la progression de la concentration s'accompagne d'un accroissement de la répulsion mutuelle des particules, la compression des gaz renforce l'attraction intermoléculaire. Aussi la ressemblance des équations respectives n'est-elle que superficielle. Wo. OSTWALD [450] a souligné que les termes additifs des deux équations sont de signe contraire et que, par conséquent, les deux courbes s'éloignent de la droite dans des directions opposées.

teurs ultérieurs ont pu, en principe, confirmer les constatations de VERNEY, et cela pour les sérums du chien (CLARK et HOLLING [92]), du cheval, de la grenouille et de l'homme (KROGH et NAKAZAWA [283], MARRACK et HEWITT [365]). Du point de vue quantitatif, cependant, les résultats de ces auteurs ne concordent pas avec l'équation de VERNEY, contre laquelle KROGH et NAKAZAWA [283] ont soulevé, en outre, l'objection suivante : D'après cette équation, les 7 % de protéines du sérum humain devraient occuper environ 50 % du volume de celui-ci. En conséquence, la pression exercée devrait tendre vers l'infini si, par ultrafiltration, on réduit à moitié le volume du sérum. Or, en réalité, il est très facile de pousser plus loin encore la concentration, tout en appliquant des pressions très modérées. D'après MARRACK et HEWITT [365], l'absence d'une relation linéaire entre la concentration d'un sérum et sa pression colloïdo-osmotique n'oblige nullement à supposer que le volume des protéines soit sensiblement accru en solution ; d'après ces auteurs, la courbe de la pression colloïdo-osmotique du sérum en fonction de la concentration peut s'expliquer par le seul fait de l'équilibre de DONNAN. Comme on l'a vu dans les chapitres précédents, les allures des courbes dues respectivement à l'hydratation des particules et à l'équilibre de DONNAN se ressemblent en effet beaucoup. Dans le cas du sérum et de tous les liquides biologiques, il est très probable que les mécanismes en question entrent tous les deux dans la relation entre concentration et pression colloïdo-osmotique ⁽¹⁷⁾. Sans se préoccuper des processus qui peuvent se trouver à la base de cette relation, E.-H. FISHBERG [158a, 159] a développé une équation qui, du point de vue purement formel, paraît épuiser le problème, car elle concorde avec les résultats expérimentaux, non seulement de l'auteur même, mais aussi des autres observateurs ⁽¹⁸⁾. Voici la déduction qui mène à cette

⁽¹⁷⁾ La reprise des expériences de HECHT [221] dans les conditions indiquées sur page 15 rendrait peut-être possible de préciser la part de l'équilibre de DONNAN et, par cela même, aussi celle de la pression d'hydratation.

⁽¹⁸⁾ D'après GRÖNVALL [210], l'équation serait seulement valable pour le sérum normal ou dilué, mais non pas pour le sérum artificiellement concentré. Les résultats de GRÖNVALL sont cependant sujets à caution, la concentration du sérum dans ses expériences étant obtenue, non par ultrafiltration, mais par évaporation.

équation:

La pression colloïdo-osmotique par gramme de protéines est d'autant plus basse que la concentration du liquide biologique est moindre. Si l'on suppose que la vitesse de cette baisse est proportionnelle à la pression colloïdo-osmotique totale, on a le quotient différentiel suivant :

$$\frac{dp}{dv} = a \cdot p,$$

p étant la valeur réciproque de la pression colloïdo-osmotique, v celle de la concentration en protéines et a une constante, dont la définition se trouvera plus loin. Par séparation des variables et intégration, on obtient

$$\int \frac{dp}{p} = \int a \cdot dv,$$

donc

$$\log \text{ nat } p = a \cdot v$$

et

$$\underline{\underline{p = e^{a \cdot v}}}$$

La constante a varie d'un sérum à l'autre. On la calcule pour chaque cas particulier à partir de deux paires expérimentalement trouvées de p et de v , comme suit:

$$p_1 = e^{a \cdot v_1}$$

$$p_2 = e^{a \cdot v_2}$$

Donc

$$\frac{p_1}{p_2} = \frac{e^{a \cdot v_1}}{e^{a \cdot v_2}} = e^{a(v_1 - v_2)}$$

et

$$a = \frac{\log \text{ nat } p_1 - \log \text{ nat } p_2}{v_1 - v_2}$$

Les fractions protéiques.

Ce qui détermine cette constante a , c'est sans aucun doute (bien que cette supposition ne soit pas encore confirmée par l'expérience) surtout le rapport des fractions protéiques. On sait que les protéines du sérum (et des autres liquides biologiques) sont polydispersées. D'après leurs poids moléculaires et leurs points isoélectriques, qui sont différents eux aussi, les différentes protéines doivent exercer des pressions osmotiques très différentes.

Parmi les trois fractions de protéines sanguines, le fibrinogène occupe, quant à la pression colloïdo-osmotique, une place particulière. D'après la plupart des auteurs, les pressions colloïdo-osmotiques du plasma et du sérum provenant du même échantillon de sang sont identiques, c'est-à-dire le fibrinogène n'exerce pas de pression osmotique (KROGH et NAKAZAWA [283], RUSZNYAK [510, 511], VON FARKAS [145, 146], GOVAERTS [193, 195, 196], HIROTA [234], KYLIN [308], P. MEYER [379]). Quelques observateurs, il est vrai, arrivent à des résultats différents : DEL BAERE [104, 105] trouve que la pression colloïdo-osmotique du plasma hirudiné est régulièrement supérieure de 15 % environ à celle du sérum. HEPP [225], par contre, indique que la pression exercée par le plasma (sans anticoagulant) est toujours légèrement inférieure à celle du sérum. VON PEIN [454], enfin, constate lui aussi des différences entre les deux pressions, différences dont le sens varie cependant de manière tout à fait irrégulière. On ne se trompe très probablement pas si l'on attribue ces résultats à des conditions expérimentales particulières ⁽¹⁹⁾. Le fibrinogène

(19) KESSLER et PAULSEN [267] prétendent, eux, que la pression colloïdo-osmotique du plasma serait toujours inférieure de 3,3 % d'eau en moyenne à celle du sérum. Cependant, leurs résultats ont été obtenus avec du plasma citraté, ce qui leur enlève toute valeur, car il a été montré, par TURNER [570] et par HEPP [225], que l'usage du citrate comme anticoagulant abaisse notablement la pression colloïdo-osmotique (voir plus loin, p. 39). La même objection doit être soulevée contre les résultats d'IMAI [244], qui trouve lui aussi dans le plasma une pression colloïdo-osmotique plus petite que dans le sérum, ce qu'il essaie d'expliquer par la forte hydratation de la fibrine. — Seuls les résultats de HEPP ont été obtenus par des mesures suffisamment précises pour que l'on doive en tenir compte. Dans ces expériences, malheureusement très peu nombreuses, la différence entre les pressions colloïdo-osmotiques du sérum et du plasma n'était que de 1,2 à 1,4 % d'eau. Il est pour le moment malaisé de formuler une opinion sur les causes de cette différence. A priori, le délai après lequel le sérum et le plasma sont séparés du caillot et des globules, pourrait bien jouer un certain rôle. La lente formation d'acides dans les hématies survivantes fera gonfler celles-ci au dépens de l'eau du liquide extérieur. Plus ce liquide sera décanté tard, plus il sera concentré. Or, il est évident que dans des expériences sans anticoagulant, le plasma doit être séparé rapidement, tandis que le sérum ne pourra être décanté qu'après le délai plus ou moins long, nécessaire à la coagulation. (KYLIN [314] et KRISTENSON [316] avaient prétendu que la teneur en sérumbumine et, par conséquent, la pression colloïdo-osmotique du premier liquide excrété par le caillot seraient plus élevées que celles des portions qui se forment plus tard. Cette modification irait à l'encontre de celle que nous venons d'envisager. Cependant, les résultats de ces deux auteurs n'ont pu être confirmés par BRIG [58]).

est déjà *a priori* peu susceptible d'intervenir dans la pression colloïdo-osmotique. D'une part, la taille de sa molécule est très élevée, sa pression osmotique vraie donc minime. D'autre part, il est très fortement hydraté (BECH-HOLD [48]) et ne pourra donc développer une pression d'hydratation notable. Enfin, il ne possède pas de point isoélectrique proprement dit, mais de toute apparence une zone isoélectrique très large. Dans une région de la réaction actuelle dépassant largement les limites physiologiques, par conséquent, il ne donnera pas lieu à l'installation d'un équilibre de DONNAN.

Parmi les deux autres fractions protéiques, la sérumalbumine possède une pression colloïdo-osmotique « spécifique » (c'est-à-dire par gramme %) plus élevée que la globuline. Cette différence est due, et aux poids moléculaires et aux points isoélectriques des protéines en question. Le poids moléculaire de sérumalbumine se trouve entre 68.000 (SVEDBERG et SJÖGREN [556, 557], ROCHE, DORIER et MARQUET [491]) et 73.000 (ADAIR et ROBINSON [18], BURK [75, 76]), celui de la sérumglobuline entre 150.000 (A. ROCHE et BRACCO [490]) et 175.000 (BURK [77]). A concentration égale, le nombre de particules dans l'unité de l'espace et, par conséquent, la pression osmotique vraie seront donc deux fois plus grands dans le cas de la sérumalbumine que dans celui de la globuline. En outre, le point isoélectrique de la sérumalbumine est situé entre pH 4,7 (MICHAELIS et DAVIDSOHN [405]) et 4,88 (TISELIUS [564]), celui de la globuline entre pH 5,2 (TISELIUS [565]) et pH 5,4 (RÓNA et MICHAELIS [500, 501], SVEDBERG [555]). A la réaction du sang, l'albumine sera donc plus ionisée que la globuline et aura, de ce fait, une influence plus grande sur la répartition des ions diffusibles.

Plusieurs auteurs ont essayé de déterminer quantitativement l'influence du quotient sérumalbumine/globuline sur la pression colloïdo-osmotique d'un sérum. Le premier en date, VON FARKAS [145], a d'abord indiqué que chaque gramme pour cent de sérumalbumine correspond à une pression de 6,80 %_m, chaque gramme pour cent de globuline à 2,51 %_m d'eau. Peu de temps après, GOVAERTS [196] est arrivé à un résultat légèrement différent. Il trouve, pour un gramme de sérumalbumine une pression

de 7,54 ‰, pour un gramme de sérumglobuline 1,95 ‰ d'eau, et suppose que la faible divergence entre ses chiffres et ceux de VON FARKAS est due aux méthodes appliquées. Ce dernier est d'ailleurs revenu sur ses premiers résultats [148]. Tout en admettant que les objections mentionnées plus loin sont justifiées et que le calcul ne peut fournir que des valeurs approximatives, il maintient pourtant que la relation entre la concentration des protéines

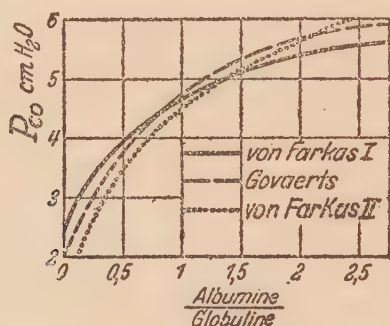


FIGURE 4. — La pression colloïdo-osmotique par gramme de protéines pour 100 en fonction du quotient sérumalbumine/sérumglobuline, d'après VON FARKAS [145] (1926), GOVAERTS [196] et VON FARKAS [148] (1935),

et la pression colloïdo-osmotique est linéaire, du moins dans la région comprise entre 4 et 8 ‰ de protéines, et que, dans ces conditions, on peut se servir utilement du calcul. Les pressions spécifiques qu'il indique maintenant pour la sérumalbumine et la sérumglobuline sont respectivement de 7,9 et de 1,3 ‰ d'eau.

D'après WELLS, YOUNG et MILLER [595, 596], les modifications de la teneur en sérumglobuline n'ont, entre des limites assez larges, aucune influence sur la pression colloïdo-osmotique par gramme de protéines ‰, et le rapport des fractions protéiques ne peut, par conséquent, servir de base au calcul de la pression colloïdo-osmotique spécifique, qui serait en relation linéaire avec la concentration en sérumalbumine. Selon ces auteurs, on aurait

$$P = C(21,4 + 6,9 \cdot A),$$

où P , C et A sont respectivement la pression colloïdo-osmotique totale en $\frac{\text{m}}{\text{m}}$ d'eau et les concentrations des protéines et de la sérumalbumine en grammes ‰. Cette

équation, trouvée empiriquement comme les facteurs de VON FARKAS et de GOVAERTS, et comportant, d'après ses auteurs, une marge d'erreurs de 5 %, démentit elle-même les affirmations de ceux-ci : si la pression colloïdo-osmotique est fonction, d'une part de la concentration en protéines, d'autre part, de celle en sérumalbumine, elle doit dépendre de la concentration en sérumglobuline également, celle-ci étant la différence des deux premières.

ELIAS et GOLDSTEIN [128] reprochent à GOVAERTS et à VON FARKAS que les valeurs indiquées correspondent à des rapports de poids moléculaire des deux sortes de protéines de respectivement $1/3,8$ et $1/2,7$, tandis que ce rapport est en réalité de $1/2$. Ils essayent de tenir compte de cette circonstance et arrivent à une équation de la forme suivante:

$$(2a + g)x = p,$$

où a et g représentent respectivement les grammes de sérumalbumine et de sérumglobuline par 100 cm^3 de sérum, p la pression colloïdo-osmotique en $\%_m$ d'eau, et x un facteur qui, dans leurs expériences personnelles est de $2,72$, tandis qu'il doit varier entre cette valeur et $3,52$ pour que l'équation concorde avec les résultats des quelques recherches étrangères auxquelles il l'ont appliquée.

C'est ce qu'on doit reprocher à tous ces essais de « fixer » la pression colloïdo-osmotique par gramme des différentes fractions protéiques. Chaque auteur calcule ses facteurs ou développe son équation à partir de ses résultats expérimentaux personnels ; il les vérifie ensuite à l'aide de ces mêmes résultats et arrive forcément à des valeurs en parfait accord avec l'observation. Dès que l'on applique les facteurs de l'un des observateurs aux résultats d'un autre, cependant, la concordance est bien moins bonne.

Quelques auteurs, il est vrai, tels que BENDIEN et SNAPPER [52], MARINO et ROMÉO [363], CIONINI [89], et ORRU [448], trouvent par mesure directe, des valeurs presque identiques aux résultats du calcul, effectué tantôt d'après GOVAERTS, tantôt d'après VON FARKAS. COPE [98], MARIN [360, 362] et FELLOWS [149] enregistrent eux aussi une relation très étroite entre le quotient sérumalbumine/globuline et la pression osmotique « spécifique », mais les valeurs absolues de leurs résultats ne sont identiques ni à celles de VON FARKAS, ni à celles de GOVAERTS, ni enfin

à celles de ELIAS et GOLDSTEIN. Tout en admettant une certaine corrélation ⁽²⁰⁾, d'autres observateurs ont dû constater qu'elle est loin d'être assez étroite pour permettre de calculer la pression colloïdo-osmotique à partir de la protidémie et du quotient albumine/globuline (OELKERS [439], ACHARD, GRIGAUT et CODOUNIS [12, 13], P. MEYER [385, 387] et d'autres). C'est surtout dans les cas pathologiques que la discordance est souvent très grande. Il n'est cependant pas du tout nécessaire de supposer l'intervention, dans ces cas, de facteurs encore inconnus, comme le fait OELKERS [439]. Même dans une solution pure de sérumalbumine ou de sérumglobuline, la pression colloïdo-osmotique par gramme de protéine ne pourrait être constante, la courbe de la pression osmotique d'une solution colloïdale pure en fonction de la concentration n'étant pas rectiligne ⁽²¹⁾. Dans les liquides biologiques, la situation est encore bien plus compliquée, car la présence de la sérumalbumine doit avoir une influence sur l'ionisation et sur l'hydratation de la globuline et vice versa, de sorte que la pression colloïdo-osmotique spécifique de l'une des deux protéines dépendra, non seulement de la concentration de celle-ci, mais aussi de la concentration de l'autre. La seule voie qui puisse théoriquement mener à une équation de validité moins restreinte, n'a pas encore été suivie : ce serait l'essai d'une mise en relation quanti-

(20) Seuls, BLUM, GRABAR et WEILL [59, 60], dans leurs recherches sur le sérum des diabétiques, ne trouvent aucune relation, si faible qu'elle soit, entre les deux valeurs. Mais cette affirmation, comme d'ailleurs la plupart de leurs résultats, les met en opposition avec tous les autres observateurs.

(21) KYLIN [310, 312] trouve, en effet, que les solutions de sérumalbumine et de sérumglobuline pures n'obéissent pas à la loi de VAN'T HOFF et que leur pression osmotique augmente plus vite que leur concentration. La valeur des résultats de KYLIN est cependant diminuée par le fait que ses solutions n'ont pas été exemptes de sel. L'équilibre de DONNAN, dont KYLIN ne tient pas compte, pourrait, à lui seul, expliquer ses résultats. — Mentionnons encore en marge une autre objection contre le calcul de la pression colloïdo-osmotique à partir des fractions protéiques : HEWITT [229], GRÖNVALL [209] et d'autres ont trouvé que le sérum contient deux sortes de sérumalbumines qui, d'après GRÖNVALL exercent des pressions colloïdo-osmotiques différentes. — Tous ces arguments n'ont d'ailleurs pas suffi pour faire renoncer les auteurs à établir de nouvelles formules exprimant, selon eux, les rapports entre la pression colloïdo-osmotique et les taux des fractions protéiques. Tout dernièrement, WIES et PETER [600] ont encore indiqué une telle équation pour calculer la pression colloïdo-osmotique du sérum à partir de la protidémie et le quotient sérumalbumine/globuline.

tative du quotient sérumalbumine/globuline et de la constante a de l'équation de FISHBERG [459]. D'ailleurs, depuis que J. ROCHE, DORIER et SAMUEL [492] ont trouvé que dans les états pathologiques, non seulement le rapport entre les deux sortes de protéines, mais aussi les caractères physico-chimiques de chacune d'elles sont souvent modifiés, il n'est pas sûr que même une telle relation soit universellement applicable ⁽²²⁾. Dans l'état actuel des choses, de toute façon, les pressions colloïdo-osmotiques calculées à partir des taux de sérumalbumine et de globuline (telles qu'on les rencontre dans les publications de CIONINI [88, 90], PELLEGRINI [457, 458] et PELLI [463], ELIAS et GOLDSTEIN [127], RÓNA et HOFFENREICH [499], YOUNG, BELL, DONLEY et FRANK [609] et d'autres) ne peuvent prétendre à beaucoup de précision.

b. — LES LIPIDES.

Comparé au rôle des protéines dans la pression colloïdo-osmotique, celui des lipides est très insignifiant, et les auteurs ne sont même pas d'accord à son sujet. *A priori*, l'action des lipides pourrait s'exercer dans plusieurs directions différentes. La présence de leurs particules pourrait, d'une part, augmenter la pression osmotique vraie. D'autre part, elle pourrait donner lieu à des combinaisons adsorptives avec les particules protéiques et diminuer ainsi, soit la pression osmotique vraie, soit la pression d'hydratation, soit enfin l'ionisation de celles-ci. Enfin, les actions des différents lipides pourraient bien se compenser mutuellement. En effet, le cholestérol et ses éthers, par exemple, exercent sur les solutions colloïdales des effets antagonistes. Tandis que le cholestérol est hydrophobe et sensibilise les autres colloïdes, ses éthers supérieurs sont hydrophiles et agissent comme stabilisateurs.

MACHEBOEUF [356], sans cependant avoir effectué lui-

⁽²²⁾ GLASS [188] qui a séparé l'une de l'autre et purifié par dialyse les deux protéines du sérum de malades et déterminé ensuite le point iso-électrique, la capacité tampon et la pression colloïdo-osmotique des fractions isolées, en arrive lui aussi à la conclusion que les protéines sériques des différents individus malades ne sont pas identiques. Toutefois, les variations que d'après lui, les pressions colloïdo-osmotiques spécifiques de la sérumalbumine et de la sérumglobuline peuvent présenter, dépassent les limites de ce qui est compatible avec les résultats de tous les autres observateurs.

même des mesures, pense que l'organisme pourrait avoir recours aux différents mécanismes énumérés ci-dessus pour faire varier la pression colloïdo-osmotique ou pour réagir contre les variations de cette force. Les auteurs qui se sont occupés expérimentalement de la part prise par les lipides dans la pression colloïdo-osmotique, en arrivent à des résultats fort contradictoires. D'après CIONINI [89], dans l'hypercholestérolémie, la pression colloïdo-osmotique serait en diminution, mais celle-ci serait irrégulière, sans relation immédiate avec le taux du cholestérol. VON FARKAS [146], ayant trouvé, dans des cas de néphrose, des pressions colloïdo-osmotiques plus basses que les valeurs calculées, à l'aide de ses facteurs, à partir des taux des fractions protéiques, attribue cette diminution à l'hyperlipémie qu'on peut constater, à côté de l'hypoprotidémie, assez régulièrement dans cette maladie. Le fait que par addition de solutions de cholestérol et de lécithine, il a pu abaisser *in vitro* la pression colloïdo-osmotique de sérums normaux, le confirme dans cette opinion. Cependant, comme on l'a vu dans le chapitre précédent, lorsqu'il y a une forte hypo- ou hyperprotidémie, la relation entre le quotient sérumalbumine/globuline et la pression colloïdo-osmotique n'est certainement plus la même qu'à l'état normal, ce qui suffit pour expliquer les observations *in vivo* de VON FARKAS. Et les résultats de ses expériences *in vitro* ne prouvent rien, car l'état des lipides dans un mélange artificiel diffère sans aucun doute essentiellement de leur dispersion naturelle dans un liquide biologique. En outre, KYLIN et VON PEIN [317] n'ont pu constater aucune modification de la pression colloïdo-osmotique d'un sérum après addition de cholestérol ou de lécithine ⁽²³⁾.

A la suite d'expériences sur des lapins anémiés par des saignées répétées, FISHBERG et FISHBERG [159-161] en arrivent à une opinion contraire à celle de VON FARKAS. A un certain moment, la chute de la pression colloïdo-osmotique se ralentit par rapport aux modifications de la protidémie

(23) SCHRÖDER, SCHUTOWA, UTEWSKAJA et KALASCENIKOFF [531, 533] ont observé que la pression colloïdo-osmotique totale et par gramme de protéines pour cent du sérum de lapins diminue après administration prolongée, par l'estomac, de solutions huileuses de cholestérol. Mais cette modification s'accompagne d'une baisse notable du quotient sérumalbumine/globuline; elle n'apporte donc aucune contribution au problème de l'influence immédiate des lipides sur la pression colloïdo-osmotique.

et du rapport albumine/globuline ; ce retard est à peu près proportionnel à l'hyperlipémie provoquée par les saignées, d'où FISHBERG conclut qu'une petite partie de la pression colloïdo-osmotique enregistrée dans ces conditions est exercée par les lipides. Cependant, JOHANSEN [260], qui a effectué des expériences exactement identiques à celles de FISHBERG, en arrive à un résultat un peu différent. Dans ses observations, la lipidémie commença seulement à s'élever quand la pression colloïdo-osmotique avait déjà atteint son minimum, et malgré la continuation des saignées, ni la pression colloïdo-osmotique ni la protidémie ne montraient par la suite la moindre modification ⁽²⁴⁾. HORTINK [236b], dans ses expériences sur le rétablissement de la pression colloïdo-osmotique normale après saignée chez le chien, a également été incapable de trouver une relation entre cette force et les lipides sanguins.

Quoi qu'il en soit, l'influence des lipides sur la pression colloïdo-osmotique ne peut être considérable. D'après ACHARD, GRIGAUT et CODOUNIS [12], elle est même nulle. L'auteur de ces lignes a lui aussi effectué quelques recherches sur des sérums avec lipémies énormes, provenant de malades atteints de diabète sucré ; les pressions colloïdo-osmotiques de ces sérums, dont l'un contenait plus de 22 % de substances extractibles par l'éther et plus de 500 cgr. de cholestérol par litre, étaient à peu près identiques à celles exercées par d'autres sérums non hyperlipémiques, contenant les mêmes taux de sérumalbumine et de globuline [385, 387]. Il a ensuite essayé de trancher le problème de l'intervention des lipides dans la pression colloïdo-osmotique par l'application, aux résultats de FISHBERG et à ses résultats personnels, du calcul de corrélation. Cet essai échoua ; il devait d'ailleurs échouer, la relation entre la pression colloïdo-osmotique et les fractions protéiques n'étant elle-même pas rectiligne.

(24) Les résultats de recherches plus récentes montrent d'ailleurs que l'hyperlipémie est due, non pas à l'hypoprotidémie, mais à l'anémie. La diminution, même extrême, de la protidémie du chien par administration prolongée d'un régime pauvre en protéines, n'amène aucune modification quantitative ou qualitative des lipides du sang (PAGE, FARR et WEECH [451]). Si au contraire, on provoque une anémie par des prises de sang répétées et réinjection du plasma, le taux des lipides augmente rapidement, bien que la protidémie ne varie pratiquement pas (SCHWARZ et LICHTENBERG [535]).

Plusieurs auteurs ont émis des hypothèses sur l'influence des lipides sur la pression colloïdo-osmotique, sans cependant les étayer par l'expérience.

RABINOVITCH [480] (avec BEARD [481]) veut ramener à la lipémie l'hypertension qui accompagne souvent le diabète sucré. D'après lui, l'hyperlipémie augmenterait la pression colloïdo-osmotique et, par conséquent, le travail des reins lors de l'élaboration de l'urine primitive; cette surcharge chronique des reins donnerait lieu à une artériosclérose rénale. RABINOVITCH trouve, en effet, chez les diabétiques, une pression colloïdo-osmotique spécifique élevée; cependant, il n'a jamais déterminé le rapport sérumalbumine/globuline.

P. BENÖ [55] mesure le temps de résorption de solutions injectées dans la peau (épreuve de Mc CLURE et ALDRICH [371, 372]) chez des sujets œdémateux et pré-œdémateux, avec et sans injection intramusculaire préalable de solutions huileuses de cholestérol et de lécithine. Des différences de temps de résorption observées (quelques minutes!), il conclut que la lécithine augmente la pression colloïdo-osmotique du sang, tandis que le cholestérol l'abaisse (*sic*!).

2° Constituants non colloïdaux.

Dans les limites même extrêmes des conditions physiologiques — et c'est de celles-ci seulement que le présent exposé doit s'occuper —, l'influence des ions diffusibles sur la pression colloïdo-osmotique est également de très peu d'importance. En ce qui concerne les sels neutres, deux possibilités sont à envisager, d'une part les variations de leur quantité, d'autre part les modifications qualitatives de leur mélange.

a. — LES IONS.

La concentration saline.

Pour étonnant que cela puisse paraître, les variations de la pression colloïdo-osmotique d'un liquide biologique consécutives à celles de la concentration saline ne peuvent dépasser quelques centièmes de la valeur normale. VON FARKAS [146], il est vrai, à la suite d'observations peu nombreuses, prétend que la pression colloïdo-osmotique du sérum passe par un maximum quand le taux du chlorure de sodium est de 0,8 à 0,9 %, et que l'augmentation aussi bien que la diminution de ce taux la font décroître. Et d'après BLUM, GRABAR et WEILL [59, 60, 202], l'influence de la concentration saline serait importante *in vivo* comme *in vitro*. Ils indiquent que l'administration de

chlorure de sodium *in vivo* et l'addition de quantités aussi petites que 0,05 % de ce sel *in vitro* provoquent une baisse considérable de la pression colloïdo-osmotique.

En réalité, ces opinions sont erronées l'une et l'autre, et tout se passe conformément à la théorie. Comme on l'a vu plus haut, la pression colloïdo-osmotique est

$$P_{co} = c_1 \cdot R \cdot T \cdot \left(1 + \frac{c_1}{c_1 + 2c_2}\right) + k \cdot c_1^n,$$

où c_1 est la concentration du colloïde et c_2 celle des ions diffusibles. Or, même dans le liquide biologique le plus riche en protéines, à savoir le plasma sanguin, la concentration de celles-ci est petite par rapport à celle des ions diffusibles. Par conséquent, les variations de c_2 ont rela-

tivement peu d'influence sur la fraction $\frac{c_1}{c_1 + 2c_2}$, dont la

valeur absolue est toujours petite. Si par exemple, la concentration des ions diffusibles du sérum sanguin tombe de 300 milli-équivalents environ à la moitié, tandis que celle des anions protéiques, de 12 milli-équivalents, ne

change pas, le terme $1 + \frac{c_1}{c_1 + 2c_2}$ n'augmente que de 2 %

et la pression colloïdo-osmotique encore un peu moins. La plupart des observations sont en parfait accord avec ce résultat théorique. D'après MAYRS [369], l'augmentation jusqu'au double de la concentration saline ainsi que sa réduction jusqu'à la moitié ne provoquent aucune modification de la pression colloïdo-osmotique d'un sérum. KROGH et NAKAZAWA [283] indiquent que celle-ci reste constante quand le taux du chlorure de sodium varie entre 0,3 et 1,5 %. GOVAERTS [200], en vérifiant les affirmations de BLUM, GRABAR et WEILL [59, 60, 202], n'a pu trouver aucune influence notable de la concentration saline sur la pression colloïdo-osmotique *in vivo*, et PELLEGRIINI [461] constate, lui aussi, que celle-ci est pratiquement indépendante de la composition minérale du sérum. Des expériences minutieuses de HIROTA [234] et de P. MEYER [385] ont eu pour résultat que la pression colloïdo-osmotique subit, quand le taux des chlorures augmente, une très légère baisse continue. Mais le degré

de cette modification est tellement faible qu'elle reste négligeable dans les conditions physiologiques.

La composition qualitative du milieu minéral.

Les modifications qualitatives que la composition ionique des liquides biologiques peut subir *in vivo*, sont assez restreintes. BLUM, GRABAR et WEILL [59, 60, 202] ont néanmoins indiqué que l'administration à des sujets normaux, de chlorure d'ammonium diminue un peu et que celle de bicarbonate de soude abaisse beaucoup la pression colloïdo-osmotique du sérum. Des expériences de P. MEYER et FRIEDHEIM [401] n'ont confirmé que partiellement ce résultat : Après l'ingestion, pendant plusieurs jours, de grosses doses de chlorure d'ammonium, la pression colloïdo-osmotique diminuait en même temps que la réserve alcaline, pendant que la diurèse devenait excédente. L'augmentation de la réserve alcaline due à l'ingestion de bicarbonate de sodium cependant, s'accompagnait tantôt d'une hausse, tantôt d'une baisse de la pression colloïdo-osmotique, et la diurèse variait elle aussi irrégulièrement dans les deux sens.

Les modifications du milieu minéral *in vitro* ont moins d'intérêt pour la biologie. Il vaut cependant d'être noté que l'usage, comme liquide extérieur de l'osmomètre, de solutions isotoniques de chlorure de potassium ou d'ammonium au lieu du sérum physiologique ne modifie pas la pression colloïdo-osmotique (HIROTA [234]) ⁽²⁵⁾.

La concentration des ions d'hydrogène.

A l'intérieur des limites physiologiques, l'influence de la concentration des ions d'hydrogène est du même ordre de grandeur que celle de la concentration des ions diffusibles en général. Dans cette région, MAYRS [369], KROGH et NAKAZAWA [283], VON FARKAS [146], GRÖNVALL [210] et HIROTA [234] n'ont pu observer aucune modification notable de la pression colloïdo-osmotique du sérum. Les expériences de KROGH et NAKAZAWA [283] sur une influence

⁽²⁵⁾ Dans les mêmes conditions le CaCl_2 et le MgCl_2 amènent une légère diminution, le K_2SO_4 et le KH_2PO_4 une baisse plus importante de la pression colloïdo-osmotique, ce qui est probablement dû, dans le cas du K_2SO_4 à la bivalence de l'anion, et dans le cas du KH_2PO_4 à la réaction acide (HIROTA [234]).

spécifique éventuelle de l'acide carbonique ont eu le même résultat négatif. SCHADE, CLAUSSEN, HABLER, HOFF, MOCHIZUCKI et BIRNER [524] n'ont pas trouvé, eux non plus, une action nette de la tension de CO_2 . D'après MARRACK et HEWITT [365], cependant, les variations de cette tension entraînent, dans la région comprise entre pH 6,8 et 8,0,

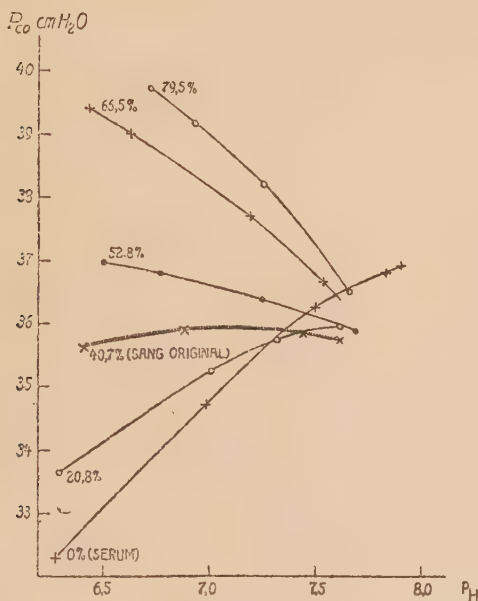


FIGURE 5. — La pression colloïdo-osmotique de suspensions de globules rouges dans du sérum, en fonction du pH. Les chiffres à côté des courbes indiquent la proportion volumétrique de cellules. (HEPP [226]).

une modification très légère de la pression colloïdo-osmotique, qui, entre les limites indiquées de la réaction, augmente avec cet exponent. Cette augmentation, trouvée par HEPP [226] et par P. MEYER [384] également, est pourtant si faible qu'elle n'a aucune importance pratique ⁽²⁶⁾.

(26) Une autre question est de savoir si les différences possibles de la tension de CO_2 au moment de la décantation du sérum ou du plasma peuvent avoir une influence sur la pression colloïdo-osmotique de ceux-ci. Cette question sera traitée plus loin.

Son importance physiologique est d'autant moindre que, dans le sang total, elle est tamponnée par la présence des hématies. Quand le pH décroît par le fait d'une augmentation de la tension de CO_2 , en effet, une certaine quantité de Cl^- et d'eau quitte le plasma et passe dans les hématies (HAMBURGER [215], KÖPPE [278], VON LIMBECK [344], GIRARD [187] et d'autres). Ce processus, qui est réversible, entraîne une diminution de la teneur en eau et, par conséquent, une modification de la pression colloïdo-osmotique du plasma, qui est contraire à celle résultant de l'action immédiate de la variation du pH. Par des mesures très minutieuses sur l'influence du pH sur la pression colloïdo-osmotique de suspensions de quantités variées d'hématies dans du sérum, HEPP [226] a pu montrer que, dans le sang normal, les deux processus se compensent mutuellement ou presque, de sorte que la pression colloïdo-osmotique du sang *in vivo* est pratiquement indépendante des variations du pH (voir figure 5).

b. — LES INÉLECTROLYTES NON COLLOÏDAUX.

Théoriquement, les inélectrolytes non colloïdaux pourraient agir sur la pression colloïdo-osmotique par deux mécanismes différents. D'une part, ils pourraient diminuer l'hydratation et, par conséquent, la pression d'hydratation des protéines. D'autre part, BURK et GREENBERG [78] ont trouvé qu'en présence d'urée à haute concentration, les particules de certaines protéines telles que l'hémoglobine subissent une désintégration, ce qui se traduit par un accroissement de la pression osmotique vraie. Cependant, les concentrations physiologiques des inélectrolytes non colloïdaux sont beaucoup trop petites pour que de tels phénomènes puissent se produire. En effet, la pression colloïdo-osmotique d'un sérum est tout à fait indépendante de sa teneur en azote résiduel (VON FARKAS [146], CIONINI [89]) et de la glycémie (CIONINI [89]). KYLIN et VON PEIN [317], il est vrai, ont prétendu que l'addition de saccharose (300 mgr. %), de glycocolle (1 %) ou de tyrosine (jusqu'à la limite de la solubilité) augmente sensiblement la pression colloïdo-osmotique d'un sérum, ce qu'ils expliquent par la taille relativement élevée des molécules de ces corps qui, par conséquent, ne traverseraient que difficilement la membrane. Mais l'auteur de ces lignes [385, 387] n'a pu confirmer les résultats de KYLIN et VON PEIN. D'après CIONINI [89], la cholémie amènerait parfois une augmentation de la pression colloïdo-osmotique.

C. — LES PRINCIPES DE LA MESURE ⁽²⁷⁾.

Il va sans dire que toutes les méthodes pour mesurer la pression colloïdo-osmotique se servent du même principe essentiel : Le liquide à examiner est enfermé dans une cellule dont la paroi sémiperméable le sépare d'un autre liquide exempt de colloïdes. Les dispositifs les plus anciens étaient de capacité relativement élevée et mesuraient, ou la hauteur d'ascension maxima du liquide dans un tube manométrique surmontant la cellule osmotique, ou la vitesse initiale de cette ascension. Ces procédés avaient plusieurs inconvénients. Il était difficile de se procurer les quantités nécessaires de liquides biologiques et les déterminations en série étaient impossibles. L'entrée de liquide de l'extérieur à l'intérieur de l'osmomètre modifiait la concentration en colloïdes du liquide à examiner. L'équilibre entre l'intérieur et l'extérieur de l'osmomètre s'établissait seulement après plusieurs jours, parfois même après quelques semaines, ce qui nécessitait des mesures spéciales contre la décomposition microbienne.

L'osmomètre compensateur.

La modification de la concentration au cours de la mesure a été supprimée par l'osmomètre compensateur de SOERENSEN [543-545] dans lequel l'ascension du liquide dans le tube manométrique est empêchée par une contre-pression variable. On dispose alors de deux moyens pour connaître la pression colloïdo-osmotique du liquide en examen : ou l'on cherche, par tâtonnement, la contre-pression à laquelle le niveau du liquide dans le tube manométrique ne se déplace plus (SOERENSEN), ou bien on détermine cette pression par interpolation graphique, en variant plusieurs fois la contre-pression et en chronométrant chaque fois la vitesse de déplacement de ce niveau (SCHADE et CLAUSSEN [522], BARATH [34]).

(27) Il n'est pas possible de décrire ici en détail les nombreuses méthodes élaborées pour la mesure de la pression colloïdo-osmotique. Une description sommaire, d'autre part, ne servirait à rien. Les remarques suivantes concernant les principes de la mesure aideront le lecteur désireux d'entreprendre de telles mesures à choisir parmi les différentes techniques. Dans l'index bibliographique qui se trouve à la fin de cet ouvrage, les publications contenant des indications méthodiques sont marquées par un M précédant le numéro d'ordre.

Le volume de la cellule.

Ensuite on a diminué de plus en plus le volume de la cellule osmotique, pour accélérer l'établissement de l'équilibre et rendre ainsi inutiles les mesures contre l'infection. La difficulté de cette entreprise réside dans la nécessité de réduire dans les mêmes proportions la quantité du liquide extérieur qui ne doit pas dépasser une fraction de celle du liquide intérieur. On dispose actuellement de toute une série de méthodes pour déterminer, en quelques heures, la pression colloïdo-osmotique de moins de 1 cm³ de liquide avec une précision de quelques millimètres d'eau. Quand l'équilibre de répartition des ions est une fois atteint, la pression reste constante pendant 16 à 24 heures. YANAGI [606] prétend qu'une protidémie normale serait une condition nécessaire de cette constance. D'après cet auteur, la pression colloïdo-osmotique d'un sérum primitivement pauvre en protéines ou artificiellement dilué passerait par un maximum après 3 à 5 heures, pour diminuer lentement ensuite, mais on pourrait la rendre constante en ramenant, par ultrafiltration, la concentration en protéines à la valeur normale. Aucun autre auteur n'ayant fait de semblables observations, celles de YANAGI sont probablement dues à des erreurs.

*Le rôle de la membrane.**Composition chimique.*

La forme, la surface et le matériel de la membrane varient d'une méthode à l'autre. Plusieurs auteurs ont prétendu que la nature chimique de la membrane ne serait pas sans influence sur le résultat de la mesure. Dans le cas d'une membrane à charge négative telle qu'une membrane de collodion la représente par suite de l'hydrolyse de la nitrocellulose, il s'établirait, d'après NITSCHKE [432], un équilibre de DONNAN, non seulement entre l'intérieur et l'extérieur de l'osmomètre, mais aussi entre la membrane et le liquide extérieur :

Intérieur	Membrane	Extérieur
Na ⁺	Na ⁺	Na ⁺
Cl ⁻	Cl ⁻	Cl ⁻
R ₁ ⁻	R ₂ ⁻	

Il se passerait alors ceci : Quand le liquide intérieur aurait déjà attiré une quantité d'eau correspondant à sa pression colloïdo-osmotique, l'équilibre de DONNAN qui existerait entre la membrane et l'extérieur, amènerait le passage dans la membrane, d'une autre petite quantité du liquide extérieur. Cependant, si la concentration d'ions colloïdaux R_1 du liquide intérieur était supérieure à celle des ions colloïdaux R_2 de la membrane, cette quantité de liquide ne resterait pas dans celle-ci, mais passerait elle aussi dans le liquide intérieur et augmenterait ainsi la pression dans la cellule. Les résultats expérimentaux de NITSCHKE [432] correspondent à cette conception : D'après lui, la courbe de la pression colloïdo-osmotique d'un sérum en fonction de la concentration est une droite, si l'on effectue les mesures dans des osmomètres en parchemin, celui-ci ne contenant pas d'ions colloïdaux. La même courbe, obtenue par mesure dans des osmomètres de collodion, ne serait identique à la précédente que pour les basses concentrations ; dès que la teneur en protéines dépasserait 3 %, au contraire, son ascension deviendrait brusquement plus rapide. L'opinion de NITSCHKE est certainement due à des erreurs d'observation : d'après tout ce qu'on a lu plus haut, la courbe de la pression colloïdo-osmotique d'un sérum en fonction de la concentration ne peut jamais être rectiligne. L'interprétation de NITSCHKE, de toute façon, est erronée : le potentiel osmotique total d'une chaîne osmotique ne dépend que de la différence des concentrations des deux chaînons terminaux ; un équilibre de DONNAN éventuel entre la membrane et le liquide extérieur n'aurait donc aucune influence sur la pression colloïdo-osmotique observée. Théoriquement, des résultats tels que ceux de NITSCHKE ne pourraient s'expliquer que par une influence de la charge de la membrane sur la répartition des ions diffusibles. Cependant, P. MEYER et LIPPMANN [401] ont trouvé que la mesure à l'aide de membranes en collodion dont la charge a été renversée par coloration à la rhodamine B fournit les mêmes résultats que la mesure dans des membranes de collodion ordinaire.

CORI [99] croit également que la pression colloïdo-osmotique observée dépend, dans une certaine mesure, de la composition chimique de la membrane employée, et aurait,

avec le même sérum, trouvé des valeurs qu'il est intéressant de confronter avec l'hypothèse de NITSCHKE: la pression mesurée avec une membrane de gélatine chromique, dont la charge est positive, est identique à celle obtenue avec le collodion à charge négative; le parchemin qui est lui électriquement neutre, donne un résultat plus élevé, la cellophane qui n'est pas ionisée non plus, une valeur plus basse. Tous ces résultats sont d'ailleurs bien douteux depuis que, grâce à des mesures précises, TURNER [570] a constaté que les valeurs obtenues à l'aide de collodion, de cellophane et de membranes animales d'étanchéité égale sont identiques.

Structure physique.

Une partie des divergences observées par CORI avec les différentes membranes sont très probablement dues, non pas à la composition chimique, mais à la structure physique, aux diamètres des pores de ces membranes (ce qui, dans le cas des différents collodions, pourrait venir de ce que les temps de séchage n'ont pas été rigoureusement comparables). En effet, le diamètre des pores doit certainement avoir une influence sur la valeur mesurée. Cela n'est point étonnant, car dans les liquides biologiques, il se trouve tous les intermédiaires entre les particules de dimensions vraiment colloïdales et celles de nature franchement cristalloïde ⁽²⁸⁾.

KROGH [281] a essayé de « fractionner » la pression colloïdo-osmotique d'un sérum et de déterminer ainsi les quantités de ses différentes fractions colloïdales, à l'aide de plusieurs sacs en collodion d'étanchéité variée. Cet

(28) La pression devrait donc théoriquement s'élever d'autant plus que les pores de la membrane sont plus étroites. DEL BAERE [106], qui a fait des expériences à ce sujet, en arrive à un résultat pour le moins surprenant: d'après cet auteur, ce seraient, parmi les membranes imperméables aux protéines, celles dont les pores sont de diamètre moyen qui indiqueraient les pressions les plus basses, tandis qu'avec les membranes à pores plus larges aussi bien qu'avec celles dont les pores sont plus étroites, on obtiendrait des valeurs plus élevées. Il postule, par conséquent, que l'on mesure la pression colloïdo-osmotique du sérum avec des membranes dont la perméabilité corresponde exactement à celle des parois capillaires, sans cependant indiquer comment on pourrait atteindre ce but. Pour caractériser les expériences de cet auteur, il suffit de mentionner qu'il trouve, à la fin de la mesure, des précipités dans ses sacs osmométriques.

essai se heurtait à la difficulté de préparer des membranes de porosité définie et reproductible. Depuis que ELFORD [125, 126] et d'autres ont mis au point des procédés permettant de couler des membranes à diamètre de pores constant, l'essai de KROGH vaudrait la peine d'être repris ⁽²⁹⁾. Pour la mesure de la pression colloïdo-osmotique totale des liquides biologiques, les meilleures membranes sont et resteront celles qui sont juste imperméables aux protéines.

Le liquide extérieur de l'osmomètre.

En ce qui concerne le liquide extérieur de l'osmomètre, SCHADE et CLAUSSEN [522] avaient postulé que l'on se serve de l'ultrafiltrat du liquide intérieur. On a cependant vu plus haut que la pression colloïdo-osmotique est pratiquement indépendante des variations de la composition minérale, pourvu que celles-ci ne dépassent pas certaines limites. C'est pourquoi on peut aussi bien se servir du liquide de Ringer ou du sérum physiologique, sans que cela modifie les résultats (PELLEGRINI [461], KYLIN et VON PEIN [317], HEPP [225], P. MEYER [385]). P. MEYER et FRIEDHEIM [400] ont mesuré les pressions colloïdo-osmotiques de deux liquides biologiques contre le liquide de Ringer et ensuite placé l'un des deux liquides à l'intérieur, l'autre à l'extérieur d'un osmomètre ; la valeur que l'on obtient alors est identique à la différence des pressions colloïdo-osmotiques mesurées séparément.

L'influence de la température.

La pression colloïdo-osmotique varie avec la température, mais le degré de ces variations n'est pas important. D'après les uns (MARRACK et HEWITT [365], KROGH et

(29) D'après BENDIEN et SNAPPER [52], une perméabilité partielle de la membrane aux protéines aurait, sur la pression colloïdo-osmotique, une influence beaucoup plus importante qu'il ne correspondrait à la petite quantité de protéines qui, dans ces conditions, peut parvenir de l'intérieur à l'extérieur de l'osmomètre. Ils indiquent que la pression colloïdo-osmotique d'un sérum normal diminue de 20 % environ, si le liquide extérieur de l'osmomètre contient 0,03 % de protéines passées par la membrane, et même de 75 %, si la membrane laisse passer assez de protéines pour que le taux de celles-ci dans le liquide extérieur s'élève à 0,2 %. Aucun auteur n'a, jusqu'à présent, entrepris la vérification de ces résultats, dont la confirmation, a priori peu probable, bouleverserait nécessairement la théorie de STARLING et ses modifications.

NAKAZAWA [283], HEPP [226], P. MEYER [385, 387]), elles sont inférieures à celles d'une pression osmotique vraie, d'après les autres (WELLS, MILLER et DRAKE [593], NAGA-

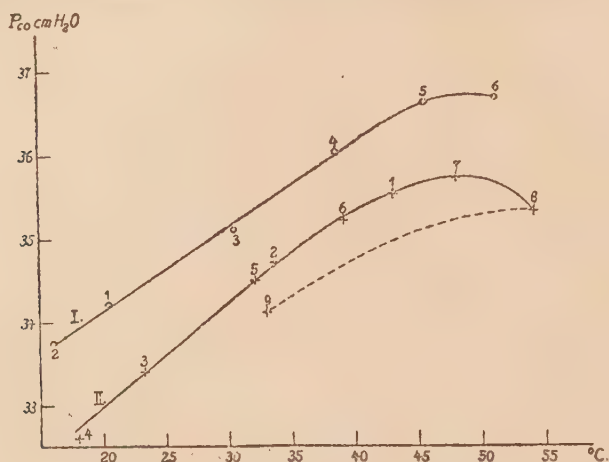


FIGURE 6. — Les variations de la pression colloïdo-osmotique du sérum en fonction de la température. Les chiffres à côté des points de chaque courbe indiquent l'ordre dans lequel les observations ont été effectuées. (HEPP [226]).

OKA [420], IMAI [244]), elles correspondent aux lois des gaz. D'après les recherches les plus minutieuses à ce sujet, celles de HEPP [226], la pression colloïdo-osmotique augmente d'environ 0,4 %m d'eau par degré entre 20 et 37°, ce qui dispense de tenir les osmomètres à une température rigoureusement constante et facilite beaucoup les mesures ⁽³⁰⁾. Entre 40 et 45°, l'ascension devient encore plus lente, et entre 50 et 56°, elle cède la place à une diminution précédant l'altération irréversible des protéines qui se produit à cette dernière température.

La préparation des liquides biologiques.

Comme on l'a vu plus haut, il est inutile de veiller à

(30) D'après WELLS [589], il serait nécessaire de maintenir la température rigoureusement constante, pour éviter des variations du volume de la cellule osmométrique qui pourraient modifier les résultats. Il va sans dire que cette opinion est erronée. Une pression produite, pendant le temps nécessaire à l'installation de l'équilibre, par une telle variation du volume de l'osmomètre fermé, doit disparaître au moment où celui-ci est mis en communication avec le manomètre.

ce que la tension de CO_2 et le pH restent constants pendant la mesure de la pression colloïdo-osmotique. Mais il reste à savoir si les différences éventuelles de cette tension lors de la décantation du sérum ou du plasma ⁽³¹⁾, peuvent avoir une influence sur le résultat de la mesure. En effet, comme exposé précédemment (page 32), la répartition des ions et de l'eau entre le plasma et les hématies dépend de la tension de CO_2 à laquelle le sang est soumis. Ce qui détermine la teneur en eau et, par conséquent, la pression colloïdo-osmotique d'un sérum ou d'un plasma, c'est donc la tension de CO_2 au moment où l'on sépare ces liquides des éléments figurés. La comparaison des pressions colloïdo-osmotiques des sangs artériel et veineux dans des conditions de décantation différentes donne les résultats suivants [382, 384] : Séparés après artérialisation par agitation à l'air, le plasma du sang artériel et du sang veineux exercent des pressions identiques. Les pressions colloïdo-osmotiques du sérum et du plasma décantés à la tension de CO_2 primitive sont un peu plus élevées et montent dans l'ordre suivant : artère - veine non comprimée - veine comprimée. Exception faite aux valeurs obtenues avec le sang des veines fortement comprimées, les différences sont très peu importantes. Il en résulte qu'il n'est pas nécessaire de maintenir une tension de CO_2 définie pendant la séparation du sérum ou du plasma, à la seule condition qu'on évite de comprimer trop fort ou trop longtemps la veine pendant la prise de sang ⁽³²⁾.

(31) Si l'on veut se servir du plasma, la coagulation du sang ne doit être empêchée que par l'hirudine, l'héparine ou une dose minime d'oxalate. Le citrate, le fluorure et les concentrations plus élevées d'oxalate abaissent, pour une raison encore inconnue, la pression colloïdo-osmotique (TURNER [570], HEPP [225]). Quand on emploie l'oxalate comme anti-coagulant, il va sans dire qu'on doit se servir, comme liquide extérieur de l'osmomètre, d'une solution exempte de calcium pour éviter la formation de précipités dans la membrane.

(32) BARATH [34] a prétendu que la compression de la veine abaisserait de 1,0 à 1,5 %m d'eau la pression colloïdo-osmotique du sang. Ce résultat n'a cependant pu être confirmé par aucun autre observateur. Il est en contradiction absolue avec tout ce que l'on sait sur l'influence de la stase veineuse sur la protidémie et sur le quotient sérumbumine/globuline. La compression de la veine fait s'accroître la protidémie sans modifier, si elle n'est pas prolongée outre mesure, le rapport des fractions protéiques (PLASS et ROURKE [472], PETERS [465], YAMAGUCHI [605] et d'autres). On reviendra plus loin sur les différences relativement marquées que plusieurs auteurs prétendent avoir constatées entre les pressions colloïdo-osmotiques du sang artériel et du sang veineux.

III

LE ROLE BIOLOGIQUE DE LA PRESSION COLLOIDO-OSMOTIQUE

A. — LES THEORIES.

1° La théorie de STARLING.

Le début des discussions sur le rôle de la pression colloïdo-osmotique dans le métabolisme de l'eau remonte aux expériences classiques de STARLING [549-552]. Pour prouver l'absorption, dans la circulation, de solutions salines injectées dans le tissu conjonctif, STARLING perfusa chacune des extrémités postérieures survivantes d'un chien avec le sang défibriné de chien. Si, avant le début de la perfusion, on avait rendu œdémateuse l'une des deux pattes par l'injection sous-cutanée d'une solution de NaCl à 1 %, le sang circulant dans cette extrémité devenait lentement plus dilué, tandis que celui qui coulait dans les vaisseaux de l'autre patte ne montrait aucune modification. La pression osmotique totale du liquide injecté dans le tissu étant supérieure à celle du sang, l'absorption contre cette différence de potentiel osmotique et contre la pression hydrostatique dans les capillaires dut paraître paradoxale. STARLING l'expliqua en montrant que, les parois capillaires étant perméables aux cristalloïdes, la pression osmotique ne joue aucun rôle dans l'expérience décrite, et que la pression osmotique des colloïdes sanguins, seule efficace dans ces conditions, est assez grande pour l'emporter sur la pression hydrostatique. En effet, lorsqu'il enferma du sérum sanguin dans un petit osmomètre dont la membrane était constituée par du péritoine imbibé de gélatine, le liquide montait dans le tube manométrique de l'osmomètre même si la solution extérieure, exempte de colloïdes, était légèrement hypertonique. Et la pression colloïdo-osmotique ainsi observée était de 30 à

40 $\frac{m}{m}$ de mercure, c'est-à-dire précisément de l'ordre de grandeur que l'on attribuait à cette époque à la pression capillaire.

Dans son expression la plus simple, la théorie que STARLING a basée sur ces observations postule qu'il existe un équilibre entre la pression colloïdo-osmotique du sang d'une part, et la pression hydrostatique dans les capillaires de l'autre. Dès que la pression hydrostatique l'emporte sur la pression colloïdo-osmotique, que ce soit par suite d'une baisse de celle-ci ou d'une hausse de celle-là, il y a passage de liquide dans les tissus, donc formation d'œdème. Pour la résorption de celui-ci, par contre, il est nécessaire que le rapport des deux forces soit décalé dans la direction contraire. Essentiellement le même mécanisme expliquerait une partie importante du travail du rein : à condition que la membrane glomérulaire puisse être considérée comme simple ultrafiltre, la vitesse de la formation de l'urine primitive dépendra elle aussi du seul rapport entre la pression hydrostatique dans les capillaires glomérulaires et la pression colloïdo-osmotique du sang qui y circule.

C'est dans cette forme rigide que la plupart des auteurs ultérieurs citent les conceptions de STARLING. A la vérité, STARLING lui-même se rendait très bien compte que le mécanisme décrit ne pouvait être qu'un seul facteur parmi une multitude d'autres. Pour le prouver, il suffit de reproduire le tableau suivant qui se trouve dans son livre « *The fluids of the body* » [551] ⁽³³⁾ :

Facteurs en jeu dans la production de l'œdème.

I. — Facteurs provoquant une augmentation de la transsudation :

A. — Augmentation de la pression intra-capillaire :

- a) Obstruction veineuse ;
- b) Vasodilatation ;
- c) Pléthore.

⁽³³⁾ C'est précisément parce qu'il a toujours combattu ce que généralement on appelle « la théorie de STARLING » que l'auteur de ces lignes considère comme son devoir de rendre au grand physiologiste cette justice et de faire état de ce tableau.

- B. — Augmentation de la perméabilité de la paroi vasculaire :
- a) Lésions locales :
 - 1. Par irritation mécanique ;
 - 2. Par irritation thermique ;
 - 3. Par irritation chimique.
 - b) Troubles de la nutrition ;
 - c) Lésions générales par poisons circulants (?)
- C. — Dilution aqueuse du sang (hydrémie).
- D. — Augmentation de la concentration moléculaire des tissus.
- II. — Facteurs provoquant une diminution de la résorption :
- A. — Par les vaisseaux lymphatiques :
- a) Paralysie des membres ;
 - b) Obstruction des troncs lymphatiques.
- B. — Par les veines :
- a) Obstruction veineuse ;
 - b) Dilution aqueuse du sang ;
 - c) Transsudations concentrées en protéines.

Mais ce tableau montre aussi que tout en dépassant le simple mécanisme décrit, les conceptions de STARLING s'arrêtent à la limite formée par les parois vasculaires. En effet, ce qui se trouve au-delà de cette limite, les tissus, n'y est mentionné qu'une seule fois et pour ainsi dire en marge. Il est vrai qu'au temps de STARLING, les processus tissulaires étaient entourés de plus de mystère encore qu'ils ne le sont aujourd'hui.

2° La théorie de SCHADE.

Pendant un quart de siècle, ni la technique de la mesure de la pression colloïdo-osmotique, ni les conceptions concernant le rôle de celle-ci dans le métabolisme de l'eau ne faisaient de progrès sensibles. Il y a environ 15 ans, plusieurs auteurs entreprirent simultanément, et avec succès, l'amélioration de la méthode. Indépendamment de ces progrès techniques, la théorie de STARLING subit une modification importante. C'est à SCHADE [517-519, 521-523] que revient le mérite d'avoir remplacé par une conception dynamique la théorie primitive qui avait été, elle, purement statique. Jusqu'alors on avait cru que la formation de l'œdème lors de la diminution de la pression col-

loïdo-osmotique du sang serait due à ce que la pression d'imbibition des tissus l'emporterait sur cette force et attirerait l'eau hors de la circulation. Cette opinion ne paraissait plus soutenable à SCHADE qui avait mesuré, pour la première fois, la pression colloïdo-osmotique du liquide tissulaire et constaté qu'elle était extrêmement basse. C'est pourquoi il se livra à des recherches sur des capillaires artificiels à parois perméables aux cristalloïdes, mais imperméables aux colloïdes, et dut bientôt s'apercevoir que la direction et l'envergure des échanges d'eau à travers la paroi de tels capillaires dépend, dans une très large mesure, du mouvement du liquide que ceux-ci renferment.

En effet, jusqu'alors on avait assimilé les parois des capillaires de l'organisme à une membrane séparant deux systèmes au repos. On avait cru que le mouvement de l'eau à travers ces parois dépendait, comme dans une cellule de dialyse, du rapport entre la pression hydrostatique intérieure et de la pression colloïdo-osmotique sans penser que ce rapport peut lui-même subir des variations le long de l'anse capillaire.

Voici cependant ce qui se passe lorsque, dans un tel modèle de capillaire, trempé dans un liquide exempt de colloïdes, on fait circuler une solution colloïdale sous une pression et avec une vitesse convenablement choisies : La pression hydrostatique décroît le long du capillaire. La pression colloïdo-osmotique augmente dans la première partie de celui-ci, où la force hydrostatique l'emporte et fait passer de l'eau à l'extérieur. La sortie d'eau hors du capillaire cesse au point où la pression colloïdo-osmotique croissante et la pression hydrostatique décroissante arrivent à la même valeur. En aval de ce point, le « point d'inversion », la pression hydrostatique continuant à diminuer, la pression colloïdo-osmotique l'emporte de plus en plus et attire de l'eau à l'intérieur du capillaire.

D'après SCHADE, on pourrait, sans avoir recours à des processus « vitaux » obscurs, expliquer par essentiellement le même mécanisme ce qui se passe dans les capillaires de l'organisme vivant : Il y aurait ainsi transsudation dans la branche artérielle et résorption dans la branche veineuse de l'anse capillaire. *In vivo*, l'accroissement de la pression

colloïdo-osmotique le long du capillaire serait même plus fort qu'*in vitro*, car lors de leur transition de l'état artériel à l'état veineux, les hématies gonflent sous l'action de l'acide carbonique et aux dépens de l'eau du plasma ⁽³⁴⁾. Le modèle de SCHADE permet, en outre, de préciser les

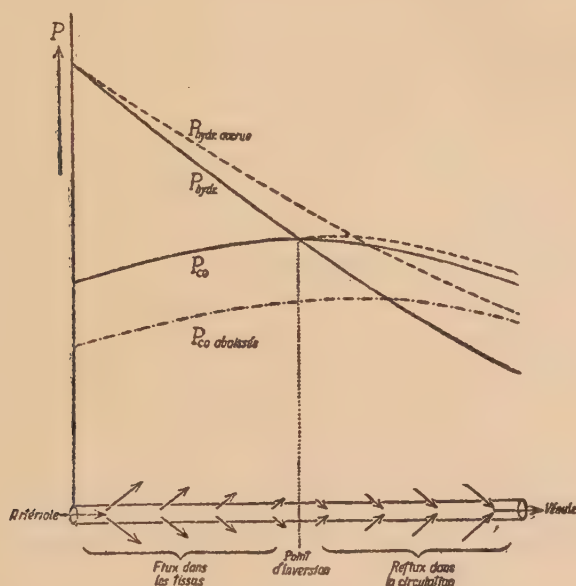


FIGURE 7. — Schéma des mouvements de liquide à travers les parois d'un capillaire d'après SCHADE [517-519, 522-523], et les variations des pressions capillaire et colloïdo-osmotique le long du capillaire, à l'état normal (—) et lors de la formation d'œdème par suite d'une diminution de la pression colloïdo-osmotique (—.—.—) ou d'une augmentation de la pression capillaire (-----).

conditions dans lesquelles l'équilibre entre transsudation et exsudation sera rompu. Il va sans dire que l'augmentation de la pression hydrostatique aussi bien que la diminution de la pression colloïdo-osmotique du liquide en circulation doivent décaler en aval le point d'inversion, ce qui équivaut à une modification du bilan d'eau en faveur de l'extérieur du capillaire. La diminution de la pression

⁽³⁴⁾ D'après KROGH [281], SCHADE aurait exagéré l'importance de ce mécanisme, dont l'effet serait pratiquement négligeable (inférieur à 1 % d'après HENDERSON, BOCK, FIELD et STODDARD [224]).

hydrostatique et l'augmentation de la pression colloïdo-osmotique, au contraire, doivent rapprocher du début du capillaire le point d'inversion, et la résorption l'emporte alors sur l'exsudation.

Le métabolisme général de l'eau se déroulerait, d'après SCHADE [519, 521], comme suit : Les échanges d'eau entre les tissus et le sang sont réglés par la pression hydrostatique et la pression colloïdo-osmotique, et cela de sorte qu'il en résulte un circuit ininterrompu du capillaire au tissu et retour. Pendant leur passage par le poumon, les hématies abandonneraient l'eau qu'elles avaient absorbée en gonflant. Ensuite, le rein diminuerait la teneur d'eau du sang et tendrait ainsi quasiment le ressort de la pression colloïdo-osmotique, à laquelle les autres colloïdes du corps s'adaptent, suivant leur pression d'hydratation différente, en abandonnant ou en absorbant de l'eau.

Dans ces conditions, un œdème peut se produire pour plusieurs raisons que SCHADE a groupées dans le tableau suivant:

A. — Œdèmes hématogènes :

- 1° Par augmentation de la pression hydrostatique du sang ;
- 2° Par diminution de la pression colloïdo-osmotique du sang ;
- 3° Par diminution de la pression osmotique totale du sang.

B. — Œdèmes histogènes :

- 1° Par diminution de la tension mécanique des tissus ;
- 2° Par augmentation de la pression d'hydratation des tissus ;
- 3° Par augmentation de la pression osmotique totale dans les tissus.

C. — Œdèmes membranogènes :

- 1° Par augmentation de la pression hydrostatique due à une forme particulière des capillaires ;
- 2° Par diminution de l'effet de la pression colloïdo-osmotique par suite d'une augmentation de la perméabilité des parois capillaires.

D. — Œdème lymphogène, par des troubles de la circulation dans le système lymphatique.

On voit que ce tableau fait une part beaucoup plus importante que celui de STARLING, à ce qui se trouve au-delà des parois capillaires. SCHADE, en effet, a toujours

attribué aux tissus un rôle très important dans le métabolisme de l'eau. Ce n'est pas de sa faute si ses essais de ramener à des processus physico-chimiques intelligibles, les phénomènes tissulaires eux aussi, ont été moins fructueux que ses expériences sur le capillaire artificiel. Les tissus représentent un système tellement compliqué que tout ce qui a été proposé jusqu'à présent pour expliquer leur fonctionnement doit paraître plus qu'insuffisant.

3° La théorie de KROGH.

La conception de SCHADE a été modifiée par KROGH [281], qui, lui, part des résultats de ses recherches microscopiques. D'après cet auteur, la chute de la pression hydrostatique le long des capillaires ne peut être aussi importante que la théorie de SCHADE le suppose. En effet, comparées aux artères et aux capillaires, les artérioles sont extrêmement étroites. C'est donc à leur niveau que se trouve la plus grande résistance au courant et, par conséquent, la chute la plus forte de la pression hydrostatique, tandis que le long des capillaires et des veinules elle devient relativement insignifiante. D'après KROGH, la pression colloïdo-osmotique sera, dans la plupart des systèmes capillaires, supérieure à la pression hydrostatique, même quand celle-ci augmente par suite d'une dilatation des artérioles. Le point d'inversion se trouve donc, non pas dans l'anse capillaire, mais quelque part dans l'artériole, où la surface filtrante est petite. Tout le système des capillaires et veinules est alors disponible pour la résorption, ce qui laisse une grande marge de sécurité contre l'œdème lors d'une dilution du sang ou lors d'une augmentation de la pression veineuse. En effet, tandis que chez les petits animaux, tous les capillaires sont pratiquement au même niveau que le cœur, chez les animaux de taille plus élevée, les pressions hydrostatiques dans les capillaires des régions déclives doivent atteindre des valeurs importantes, bien que la pompe veineuse (c'est-à-dire le jeu des valves veineuses et des contractions musculaires) tende à les tenir à l'intérieur de certaines limites. KROGH suppose donc qu'il devrait y avoir une certaine relation entre la pression colloïdo-osmotique du sang d'une espèce animale et la hauteur de

son cœur au-dessus du sol. Il est cependant très prudent dans l'interprétation des faits, qu'il juge lui-même trop peu nombreux pour permettre des conclusions générales. En outre, il laisse une large place à l'intervention, dans le problème, de la perméabilité des capillaires aux protéines, qui varie, non seulement d'une espèce à l'autre, mais aussi d'un organe à l'autre chez le même animal.

4° La théorie de DRINKER et FIELD.

C'est la perméabilité des capillaires aux protéines qui fournit la base de la théorie de DRINKER et FIELD [117]. Ces auteurs ne croient pas, eux non plus, que dans les conditions normales, la pression capillaire soit assez grande pour pouvoir assurer une filtration contre la pression colloïdo-osmotique totale du sérum. Cependant, cette difficulté disparaît si l'on tient compte des résultats de leurs nombreuses analyses de la lymphe des différentes régions du corps et que l'on admette, comme DRINKER et FIELD [116, 117] le font, que la composition de celle-ci et du liquide interstitiel des tissus sont identiques. En effet, ils trouvent que la lymphe contient toujours des quantités appréciables de protéines, et tirent de cette constatation la conclusion que tous les capillaires sanguins sont plus ou moins perméables aux protéines. Exception faite de quelques régions particulières, telles que le foie, cette perméabilité des parois capillaires aux protéines n'est pas très grande, car la concentration protéinique du liquide interstitiel sera toujours supérieure à celle du liquide qui sort des capillaires, une partie du solvant de celui-ci étant réabsorbé dans l'anse veineuse. D'après DRINKER et FIELD [150-152], elle est néanmoins réelle et sensible. Ils en veulent pour preuve le fait qu'à tous les endroits où il y a production d'un véritable ultrafiltrat, comme par exemple dans les glomérules, dans le corps ciliaire et dans les plexus choroïdes, l'étanchéité aux colloïdes est assurée par une deuxième membrane particulière. De toute façon, la résistance que, d'après eux, la pression capillaire doit vaincre pour qu'il y ait transsudation dans l'anse artérielle du capillaire, est offerte, non par la pression colloïdo-osmotique totale du sang, mais par sa pression col-

loïdo-osmotique « effective », c'est-à-dire la différence entre les pressions exercées par le sérum et par le liquide interstitiel. Si, comme ils le croient, cette pression colloïdo-osmotique effective est égale à la pression hydrostatique au sommet de l'anse capillaire, rien ne s'oppose plus à l'efficacité du mécanisme préconisé par SCHADE.

Tels sont les traits essentiels de la théorie de STARLING et des principales modifications qui y ont été apportées par des auteurs ultérieurs. Il n'est pas possible de nier que dans leur ensemble, ces théories paraissent séduisantes par leur simplicité relative. Il reste cependant à savoir si ces conceptions concordent aussi bien que leurs auteurs le prétendent, avec la totalité des faits expérimentaux.

B. — LES FAITS OBSERVES.

1° Physiologie et pathologie humaines.

a. — LE SANG. —

α. PHYSIOLOGIE.

Moyenne et limites normales.

Les observations concernant la pression colloïdo-osmotique du liquide sanguin de l'homme normal sont très nombreuses. Le tableau ci-après, qui d'ailleurs n'a pas la prétention d'être sans lacune, montre que presque tous les auteurs ont trouvé des valeurs variant entre 30 et 40 % d'eau. Les quelques exceptions, d'ailleurs peu importantes, sont probablement dues aux méthodes appliquées. De toute façon, l'ensemble des résultats concorde assez bien avec les valeurs que STARLING [549] a obtenues, il y a 40 ans, avec une méthode relativement très primitive. La pression colloïdo-osmotique par gramme de protéines pour 100 oscille, avec une amplitude d'environ $\pm 1,0$, autour d'une moyenne sensiblement égale à 5,0 % d'eau.

Sur ce tableau, les limites entre lesquelles la pression colloïdo-osmotique du sang varie à l'état normal, paraissent très larges. Cependant, les résultats que l'on y trouve rassemblés n'ont pas tous été enregistrés avec le sang de sujets bien portants; une partie de ces valeurs concerne des personnes atteintes de maladies légères, des convalescents, bref des individus qui, sans offrir des modifications

TABLEAU I

La pression colloïdo-osmotique du sang de l'homme normal

AUTEUR	MEMBRANE	P _{co} cm H ₂ O
ACHARD, GRIGAUT et CODOUNIS [13]...	Cellophane	45,0 — 55,0
MALKIN [359]	Parchemin	40,0 — 45,0
DEL BAERE [104]	Collodion	37,5 — 54,5
ELKERS [439]	»	37,5 — 48,5
PELLEGRINI [458, 462]	Cellophane	37,0 — 44,0
HECHT [221]	Collodion	36,5 — 42,5
GOVAERTS [490]	Cellophane	35,0 — 40,0
VON FARKAS [145]	Collodion	35,0 — 40,0
HORSTERS [242]	»	35,0 — 38,5
LANDIS et LEOPOLD [330]	»	35,0 — 37,0
CORI [99]	Cellophane	34,5 — 37,5
STARLING [549]	Membr. animale	33,0 — 40,0
RUSZNYAK [511]	Collodion	33,0 — 40,0
VERNEY [581]	Cellophane	33,0 — 40,0
SERR [538]	Collodion	32,5 — 42,0
IVERSEN et NAKAZAWA [255]	»	32,5 — 40,0
FELLOWS [149]	Cellophane	32,0 — 38,0
BARATH et WEINER [39]	Collodion	32,0 — 37,0
ITO, SEKI et NAKAZAWA [247]	»	31,5 — 46,5
BARATH [35]	»	31,5 — 36,0
RICHTER [487]	»	31,0 — 42,0
SOERENSEN [545]	»	30,5 — 38,5
GREPPI [205]	Cellophane	30,0 — 40,0
KELLERMANN [265]	Collodion	30,0 — 40,0
MARIN [361]	»	30,0 — 35,5
COPE [98]	Cellophane	30,0 — 32,0
MARINO et TRAPANI [364]	»	30,0 — 32,0
KYLIN [290]	Collodion	29,5 — 42,0
P. MEYER [379]	»	29,5 — 40,0
KROGH et NAKAZAWA [283]	»	29,5 — 39,0
MUNTWYLER, WAY, BINNS et MYERS [417]	»	29,0 — 36,0
FAHR et SWANSON [144]	»	29,0 — 31,0
SCHADE et CLAUSSEN [522]	»	28,5 — 36,5
KEYS et TAYLOR [270]	»	28,5 — 32,5
RUNGE et KESSLER [508]	»	28,0 — 42,5
DIETER [111]	»	27,5 — 37,0
ROMEO [495]	Cellophane	25,0 — 30,0
Moyenne		30,0 — 39,5

manifestes du métabolisme total ou du métabolisme de l'eau, ne peuvent toutefois être considérés comme absolument normaux. Si l'on fait une sélection plus rigoureuse des seuls individus jeunes et forts, en pleine santé, la région de la pression colloïdo-osmotique normale se rétrécit et ne dépasse plus respectivement 31 et 35 ‰ d'eau ⁽³⁵⁾. De toute façon, la moyenne arithmétique, aussi bien de la totalité des résultats que des valeurs concernant seulement les jeunes individus bien portants, est de 32 à 33 ‰ d'eau (SCHADE et CLAUSSEN [522], KROGH et NAKAZAWA [283], BARATH [34], COPE [98], DIETER [141], KYLIN [290], MARIN [360], P. MEYER [385] et d'autres).

Influence de la race.

Quelques auteurs ont obtenu des moyennes un peu supérieures, ce qui pourrait provenir, en dehors des méthodes particulières mises en œuvre, de la race à laquelle les individus examinés appartenaient. D'après ITO, SEKI et NAKAZAWA [247], par exemple, la moyenne valable pour les Japonais normaux est de 38,5 ‰ d'eau, ce qui paraît assez probable, étant donné que AUTRET [33] a trouvé que la protidémie moyenne de l'Annamite est supérieure à celle de l'Européen (et cela en dépit d'une nourriture beaucoup plus pauvre en matières protéiques ! Voir ci-dessous, page 55).

Influence de la constitution.

Les variations individuelles de la pression colloïdo-osmotique sanguine traduisent peut-être aussi des différences de la constitution somatique, mais jusqu'à présent, les connaissances dans ce domaine sont encore très restreintes. Le seul fait acquis est constitué par l'observation de pressions extrêmement basses (jusqu'à 20 ‰ d'eau) chez des personnes asthéniques en parfaite santé clinique

(35) Dans quelques cas assez rares, on trouve même chez les sujets de ce groupe une valeur située à l'extérieur de ces limites. Cela concorde bien avec les observations de SALVESEN [514], qui a enregistré, chez des personnes en parfait état de santé, des variations parfois assez considérables du rapport sérumbumine/globuline.

(P. MEYER [379]). Quant aux différences, dues à la constitution individuelle, des réactions de la pression colloïdo-osmotique à certaines interventions pharmacodynamiques, elles seront traitées plus loin.

Influence du sexe.

D'après KELLERMANN [265], la pression colloïdo-osmotique sanguine varie aussi avec le sexe. Cet auteur trouve pour l'homme une moyenne de 36,0 ‰, pour la femme une moyenne de 33,5 ‰ d'eau. Jusqu'à présent, cette indication est isolée, les autres auteurs n'ayant prêté aucune attention à une telle différence éventuelle. Toujours est-il qu'elle concorde bien avec l'observation, faite par SALVESEN [514] et BRUCKMANN, D'ESOP et PETERS [70], d'un rapport sérumalbumine/globuline plus faible chez la femme que chez l'homme.

Influence de l'âge.

Une relation certaine, bien que peu étroite, existe entre l'âge des sujets et la pression colloïdo-osmotique de leur sang. La moyenne obtenue avec le sang de personnes âgées est supérieure de 3 à 5 ‰ d'eau à celle qui résulte des valeurs trouvées chez les adolescents. MAZZEO [370] n'a pu enregistrer aucune différence entre la pression colloïdo-osmotique du nourrisson et celle de l'adulte. Cependant, à la suite de nombreuses déterminations au cours des premiers mois de la vie, P. MEYER et GRÜNEBERG [401] arrivent à un résultat différent, confirmé par la suite par KYLIN [306]. En effet, la pression colloïdo-osmotique moyenne du sang du nouveau-né est de 26,5 ‰ d'eau; ce n'est qu'à la fin de la première année qu'elle atteint la valeur que l'on constate chez l'adulte. Les variations individuelles étant déjà aussi importantes au plus bas âge que chez l'adulte, la variation de la pression colloïdo-osmotique au cours de la première année ne ressort nettement que de grandes séries de mesures. Chez le chien, elle paraît être plus importante et, par conséquent, plus facile à constater; d'après CLARK et HOLLING [92], chez cet ani-

mal, la pression colloïdo-osmotique totale et la pression colloïdo-osmotique par gramme de protéines augmentent lentement jusqu'à l'âge de 40 jours et s'élèvent plus rapidement ensuite pour atteindre vers le 70^e jour le chiffre valable pour l'animal adulte. Il serait très intéressant de

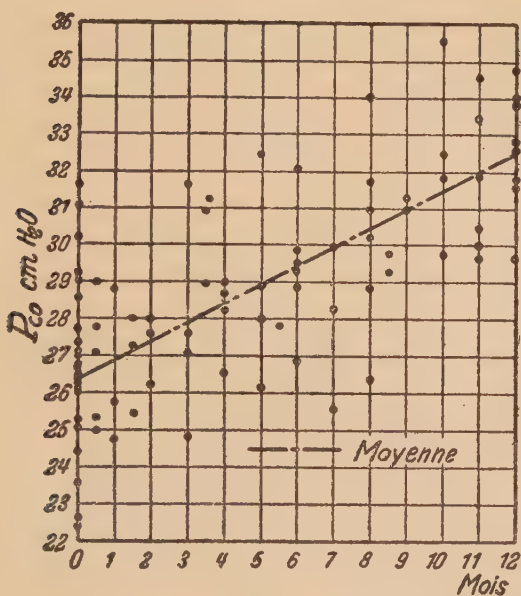


FIGURE 8. — Les variations de la pression colloïdo-osmotique du sang de l'homme en fonction de l'âge au cours de la première année de la vie (P. MEYER ET GRÜNEBERG [401]).

compléter les connaissances de la pression colloïdo-osmotique au début de la vie par des recherches sur le sang embryonnaire. Il est assez probable que l'évolution ontogénique s'accompagne d'une ascension comparable à celle qui se produit au cours de l'évolution phylogénique (voir plus loin, page 104). Jusqu'à présent, on n'a qu'un seul indice dans ce sens : la pression colloïdo-osmotique du sang d'un enfant né 2 mois avant terme était, immédiatement après la naissance, de 18,5 %_m d'eau seulement (KYLIN [306]).

Influence de la grossesse.

Pendant les derniers mois de la grossesse, la pression colloïdo-osmotique du sang maternel semble d'ailleurs, d'après RUNGE et KESSLER [509], BARATH et VON MAGYARY [38], RÓNA et HOFFENREICH [499], et ROTTSCHAEFER et BETHELL [507], en légère diminution, bien que DIECKMANN [440] n'ait pu constater, pendant toute la durée de la gravidité, que des variations insignifiantes ⁽³⁶⁾. D'après BARATH et WEINER [39], ce serait surtout une modification du rapport entre la pression colloïdo-osmotique et la pression veineuse en faveur de cette dernière qui amènerait la tendance à la formation d'œdème au cours de la grossesse et dans certains cas d'obésité. RÓNA [498] constate, lui aussi, ce décalage du rapport entre les deux pressions. Plus de 60 % de ses cas se placent, dans le diagramme de VON FARKAS (voir plus loin, page 71), dans la zone de l'œdème manifeste, et tous les autres dans la zone critique. Cependant, il n'y avait cliniquement rétention d'eau que dans moins de 20 % de ses observations. RÓNA en conclut que pendant la grossesse, il doit intervenir un facteur encore inconnu qui empêche la formation d'œdème. RUNGE et KESSLER [509] indiquent que, pendant l'accouchement et au cours des premiers mois suivants, il y a une légère augmentation de la pression colloïdo-osmotique. En collaboration avec PAULSEN, KESSLER [266, 267] a ensuite essayé de préciser davantage ce résultat : la pression colloïdo-osmotique atteindrait un minimum (de 8 %_m d'eau environ au-dessous de la valeur normale) au début de la période de dilatation; puis elle s'élèverait rapidement et passerait par un maximum vers la fin de l'expulsion. Ces indications paraissent assez logiques; elles sont néanmoins sujettes à cautions, car elles se basent sur des mesures isolées, effectuées sur plusieurs parturientes aux différentes phases de l'accouchement, et ne tiennent donc pas compte des grandes variations individuelles de la pression colloïdo-osmotique sanguine.

⁽³⁶⁾ En effet, la protidémie diminue progressivement au cours des six premiers mois de la grossesse (COETZEE [95], PLASS et BOGEET [470]) et cette baisse concerne exclusivement la sérumbalbumine (KABOTH [261], PLASS et MATTHEW [471]).

Influence de la nourriture.

L'alimentation de l'individu pendant la période précédant la prise de sang a une certaine influence sur la pression colloïdo-osmotique, ELIAS et GOLDSTEIN [127] ne trouvent, chez le lapin, aucune modification de cette force après un jeûne de 3 jours. D'après HATAFUKU et NAKAZAWA [219] cependant, la privation absolue de nourriture et d'eau entraîne, chez l'animal, d'abord une diminution, ensuite une augmentation de la pression colloïdo-osmotique totale et de la pression colloïdo-osmotique par gramme de protéines pour cent, pendant que la protidémie n'est presque pas modifiée. Chez les animaux en état de jeûne auxquels on redonne de l'eau à volonté, la pression colloïdo-osmotique subit une chute par suite d'une diminution des protéines sériques. La composition minérale de la nourriture peut, elle aussi, modifier la pression colloïdo-osmotique. On sait depuis longtemps que la teneur du sang en protéines s'accroît pendant un régime pauvre en chlorure de sodium, tandis qu'une nourriture riche en sel la diminue (VEIL [578, 579]). La pression colloïdo-osmotique du sang subit exactement les mêmes modifications (DEL BAERE [104, 105], P. MEYER [383, 385]), surtout après ingestion brusque de grandes quantités de chlorure de sodium (TORBERT et CHENEY [569]); ces modifications sont cependant tout à fait indépendantes de la chlorurémie. Il a déjà été question de l'influence, sur la pression colloïdo-osmotique, des régimes acidifiant et alcalinisant (voir page 30). Jusqu'à présent, on ne connaît aucune autre relation entre l'alimentation et la pression colloïdo-osmotique. D'après IVERSEN [252], un repas riche en protéines entraînerait, pendant quelques heures, un accroissement de cette force. On a recommandé (EPSTEIN [135-137], MACLEAN [356], HAND [216], IVERSEN [252] et d'autres) de combattre par une alimentation protéique abondante, la baisse de la pression colloïdo-osmotique qui se produit au cours de la néphrose; FAHR et SWANSON [143], KYLIN [297, 311], MYERS, KEEFER et GRINNAN [419] n'ont pourtant pu constater aucun effet d'un tel régime.

Rythme quotidien ?

Existe-t-il un rythme quotidien de la pression colloïdo-osmotique ? Chez le sujet à jeun, KYLIN [290, 295, 298, 304] et P. MEYER [380, 385] n'ont trouvé, pendant 5 heures, que des variations tellement minimes qu'elles ne dépassent pas les limites des erreurs méthodiques. Ils en concluent que la pression colloïdo-osmotique de l'homme à jeun est pratiquement constante. Cependant, RICHTER [487] a dernièrement prétendu qu'elle montrerait un rythme quotidien très prononcé. D'après cet auteur, elle effectuerait des oscillations d'une amplitude d'environ 6 ‰ d'eau, avec deux maxima respectivement à 12 et à 21 heures et deux minima à 6 et à 15 heures. Ces oscillations ne seraient pas provoquées par les repas. On sait, en effet, que les repas ne modifient la pression colloïdo-osmotique que s'ils comportent une quantité considérable de liquide (KYLIN [298, 303, 304], P. MEYER [383, 385]). L'ingestion, dans l'estomac, d'une quantité notable de boisson, au contraire, déclenche des variations de la pression colloïdo-osmotique sanguine. Dans ces conditions, l'oscillation de la pression colloïdo-osmotique du sang de l'artère humérale est plus forte que celle du sang de la veine cubitale (VON KNORRE [274], P. MEYER [384]), et tandis que la pression colloïdo-osmotique artérielle subit toujours une baisse, celle du sang veineux peut varier de manière irrégulière dans les deux sens (KYLIN [303], RICHTER [487], P. MEYER [383]).

Différence artério-veineuse ?

Plusieurs auteurs ont prétendu qu'il y aurait toujours une différence notable entre les pressions colloïdo-osmotiques du sang artériel et du sang veineux, et il s'est même engagé à ce sujet une polémique assez vive. La discussion commença par plusieurs publications de BARATH [34, 35] qui avait trouvé — en partie en collaboration avec ELIAS [36] — que chez l'homme normal, la pression colloïdo-osmotique du sang veineux était inférieure d'environ 2 ‰ d'eau à celle du sang artériel. Pendant l'existence d'œdèmes, cette différence s'accroîtrait jusqu'à 5 ‰ d'eau. Peu de temps plus tard, KYLIN [295, 296] prétendit que chez l'individu normal, la différence artério-veineuse serait même plus grande que BARATH n'avait indiqué, à savoir de 3,9 ‰

d'eau en moyenne. Chez les œdémateux, toutefois, il constata une différence dans le sens préconisé par BARATH pendant l'élimination des œdèmes seulement ; pendant la formation de ceux-ci, au contraire, le rapport artério-veineux serait renversé. L'auteur de ces lignes entreprit alors des recherches minutieuses sur ce sujet [382, 384]. De ses mesures, contrôlées par des déterminations du résidu sec, de la protidémie et du rapport sérumbumine/sérumglobuline, il résulta que, chez l'homme normal à jeun, la pression colloïdo-osmotique du sang artériel est pratiquement identique à celle du sang veineux (voir aussi page 39). À la suite de cette publication, KYLIN [298] admit cette identité pour le sujet à jeun, mais continua à prétendre que la différence décrite par lui se produirait après le petit déjeuner. Une nouvelle vérification [386] montra cependant que même dans ces conditions, la pression colloïdo-osmotique du sang veineux ne tombe pas au-dessous de celle du sang artériel (voir plus haut). Il est d'ailleurs possible de démontrer, par des considérations théoriques, que les résultats de BARATH et de KYLIN ne peuvent être justes. La pression colloïdo-osmotique d'un liquide biologique ne dépendant que de sa teneur en protéines et du quotient sérumbumine/globuline, une différence artério-veineuse du degré indiqué par KYLIN supposerait, ou un passage de plus de 400 cm³ d'eau par heure des tissus d'une main dans le sang, ou une sortie hors de la circulation de 30 grammes de protéines dans la même région et pendant le même temps, ou enfin un renversement presque total du rapport sérumbumine/globuline pendant le passage du sang par les capillaires. Or, il est facile de prouver, par des déterminations de la teneur en eau du sang, de la protidémie et du rapport albumine/globuline, qu'aucune de ces modifications ne se produit. Au cours d'une longue série de publications, l'opinion de KYLIN a évolué peu à peu. Finalement, il en arrive à constater, lui aussi, que chez le sujet normal à jeun, il n'y a pas de différence artério-veineuse de la pression colloïdo-osmotique, et qu'après ingestion de liquide, la pression colloïdo-osmotique artérielle baisse plus que la pression colloïdo-osmotique veineuse [303, 304]. Cela ne l'a pourtant pas amené à rectifier expressément ses résultats antérieurs ni empêché de continuer sa polémique contre l'auteur de ces lignes. Cette polémique a d'ailleurs été reprise par KESSLER et PAULSEN [267] qui prétendent à nouveau que la pression colloïdo-osmotique du sang veineux serait inférieure à celle du sang artériel et décrivent des modifications que ce rapport subirait pendant l'accouchement. Leurs résultats sont obtenus avec du plasma citraté et, par conséquent, sujets à de très grandes réserves (voir page 39). Leurs arguments contre les travaux de l'auteur de ces lignes ne peuvent s'expliquer que de deux manières : ou KESSLER et PAULSEN ne les ont simplement pas compris, ou bien ils sont de mauvaise foi.

STEFANUTTI [553] trouve également une différence artério-veineuse de la pression colloïdo-osmotique. Cependant, d'après

cet auteur, c'est la pression colloïdo-osmotique artérielle qui est toujours légèrement inférieure à celle du sang veineux, aussi bien chez le sujet normal que dans des cas pathologiques. Les expériences de VON KNORRE [274], enfin, ont eu le même résultat que ceux de P. MEYER, à savoir l'identité des pressions colloïdo-osmotiques artérielles et veineuses. Selon VON KNORRE [274], même dans les troubles du métabolisme de l'eau, il ne se produit pas de différences mesurables chez le sujet à jeun. Et après l'ingestion d'eau par la bouche, la pression colloïdo-osmotique artérielle diminue, comme déjà mentionné, plus que celle du sang veineux.

Influence des échanges respiratoires.

Les échanges respiratoires paraissent avoir, eux aussi, une certaine influence sur la pression colloïdo-osmotique. On ne dispose, à l'heure actuelle, que de rares indications à ce sujet, indications dont la plupart ont, en outre, été relevées sur l'animal seulement. D'après KASUGAI [262], pendant la respiration d'un air pauvre en oxygène ou riche en acide carbonique, la pression colloïdo-osmotique diminue, chez le chien, en dépit d'un accroissement de la protidémie, par le fait d'une baisse importante du rapport des fractions protéiques. MIURA [407] trouve, lui aussi, que la privation progressive d'oxygène (ainsi que l'intoxication par l'oxyde de carbone [406]) provoque chez le lapin une diminution importante de la pression colloïdo-osmotique, qui ne remonte brusquement que pendant l'agonie, ce qu'il explique par une décharge de molécules osmotiquement très actives par le foie sous l'effet du manque extrême d'oxygène. ELIAS et GOLDSTEIN [127] cependant trouvent que, chez le lapin, la respiration d'un air raréfié s'accompagne d'une augmentation, non seulement de la protidémie, mais aussi de la pression colloïdo-osmotique. Ce résultat correspond à celui de SEKIGUCHI [536], qui a pu constater, chez le lapin et chez l'homme, un accroissement de la pression colloïdo-osmotique totale et de la pression colloïdo-osmotique par gramme de protéines pour 100 sous l'influence de la dépression atmosphérique.

Influence du travail musculaire.

Un effort musculaire (course de 25 minutes) n'aurait, d'après RICHTER [487], aucune influence déterminée sur la pression colloïdo-osmotique. Cependant, d'après KEYS et TAYLOR [270], un fort travail de courte durée (1 minute) fait décroître la pression colloïdo-osmotique en dépit d'une augmentation de la protidémie et de la capacité d'oxygène

du sang; les auteurs en concluent que, pendant l'effort, les particules protéiques les plus fines quittent la circulation. Les résultats de NISHIJAMA [431] sont tout à fait différents de ceux de KEYS et TAYLOR. D'après cet auteur, un travail musculaire modéré fait s'accroître la pression colloïdo-osmotique du sang proportionnellement à l'ascension de la protidémie; après un travail plus fatigant, il trouve une augmentation, non seulement de la pression colloïdo-osmotique totale, mais aussi de la pression colloïdo-osmotique par gramme de protéines pour 100, bien que le taux de l'hémoglobine ne varie presque pas. Il conclut de ces observations qu'il se produit, pendant l'effort musculaire, un afflux de protéines osmotiquement très actives dans la circulation. Les observations de NISHIJAMA ont été confirmées par MIYAMOTO et SUGIMOTO [408], qui enregistrent d'ailleurs des augmentations particulièrement prononcées et durables de la pression colloïdo-osmotique totale et spécifique chez les malades atteints d'une affection du système extrapyramidal.

β. PATHOLOGIE.

Etant donné le rôle prépondérant dans le métabolisme de l'eau, attribué à la pression colloïdo-osmotique du sang par la théorie de STARLING, les troubles de ce métabolisme ont toujours été le domaine favori des mesures de cette force. La plupart des publications concernant de telles maladies ou des observations de pathologie expérimentale contiennent, à côté de l'exposé des faits enregistrés, des discussions théoriques plus ou moins étendues. Cependant, si l'on voulait toujours, immédiatement après l'énoncé des résultats de chaque auteur, faire une place à ses opinions particulières, l'ensemble dépasserait largement les limites matérielles qui lui sont imposées. D'autre part, l'exposé n'y gagnerait certainement pas en clarté. C'est pourquoi l'auteur a cru préférable de réunir d'abord uniquement les faits, de n'entrer dans la discussion de leurs interprétations que dans les cas où cela paraît indispensable, et surtout de renvoyer l'exposé de son point de vue personnel à un chapitre terminal.

Maladies avec rétention d'eau.

*Maladies rénales.**La glomérulo-néphrite.*

Déjà depuis BRIGHT [66, 67], on savait que le sang subissait, au cours des œdèmes d'origine rénale, des modifications importantes. Par conséquent, les recherches se portaient de ce côté dès que l'on disposait de méthodes appropriées pour mesurer la pression colloïdo-osmotique. Tandis que tous les résultats obtenus dans des cas de néphrose sont, comme on le verra plus loin, en parfait accord, il subsiste cependant toujours une certaine divergence entre les différentes observations concernant la glomérulo-néphrite.

C'est surtout dans les cas sans œdème cliniquement manifeste de cette affection que les valeurs mesurées varient beaucoup. Chez les néphritiques sans œdème, GOVAERTS [190, 192-195] trouve toujours une augmentation très nette de la pression colloïdo-osmotique sanguine, qu'il ramène à un accroissement de la pression colloïdo-osmotique par gramme de protéines pour cent. D'après cet auteur, l'élévation de la pression colloïdo-osmotique serait d'ailleurs la cause de l'hypertension artérielle, aussi bien dans la glomérulo-néphrite que dans l'hypertension essentielle. IVERSEN et NAKAZAWA [255] ainsi que MAYRS [369] et MARIN [360, 361] indiquent, au contraire, que dans la glomérulo-néphrite sans œdème, il existe une légère diminution de la pression colloïdo-osmotique sanguine, et HORSTERS [242] et BENDIEN et SNAPPER [52] la trouvent même considérablement abaissée. MARIN est en opposition avec GOVAERTS également en ce qui concerne la pression colloïdo-osmotique par gramme de protéines. Il constate qu'elle est particulièrement basse, de sorte qu'il a pu observer parfois des pressions colloïdo-osmotiques inférieures à la normale en dépit d'une protidémie plutôt élevée. Les expériences de COPE [98] concordent en général avec celles de ces derniers auteurs; dans quelques cas, toutefois, il a rencontré des pressions colloïdo-osmotiques normales ou légèrement augmentées. Pour SCHADE et

CLAUSSEN [522], VON FARKAS [147], KYLIN [293], BARATH [34], CORI [99] et DEL BAERE [104, 105], la glomérulo-néphrite sans œdème ne modifie pas la pression colloïdo-osmotique, et les valeurs que CIONINI [88] calcule à partir des fractions protéiques sont, elles aussi, normales. D'après les observations de l'auteur de ces lignes [379, 385], on peut trouver, dans la glomérulo-néphrite sans œdème, des pressions colloïdo-osmotiques aux environs de la limite inférieure des valeurs normales, mais on y rencontre plus souvent des pressions en légère augmentation ou à la limite supérieure de cette région.

Pour la glomérulo-néphrite avec œdème, que ce soit avec ou sans composante néphrosique, les indications des différents auteurs sont moins contradictoires. Exception faite de MALKIN [359], qui trouve des pressions colloïdo-osmotiques accrues dans toutes les néphrites, et de DEL BAERE [104, 105], qui considère une pression normale comme étant la règle dans cette affection, tous les auteurs admettent que l'œdème de la glomérulo-néphrite s'accompagne d'une baisse plus ou moins marquée de cette force. Cependant, tandis que d'après SCHADE et CLAUSSEN [522], VON FARKAS [147], PELLEGRINI [462], la chute de la pression colloïdo-osmotique totale et de la pression colloïdo-osmotique par gramme de protéines est proportionnelle au degré de l'œdème, GOVAERTS [190, 192-195, 199], MAYRS [369], KIMURA et NAKAZAWA [272], BARATH [34], VANCURA [575], MARIN [360, 361], KELLERMANN [265], MUNTWYLER, WAY, BINNS et MYERS [417] ne peuvent constater une telle relation. D'après HORSTERS, la baisse de la pression colloïdo-osmotique est très marquée, même si l'œdème est modéré, et dans le coma urémique, il trouve des valeurs plus basses que dans n'importe quelle autre affection. Pour CORI [99], au contraire, la diminution de la pression colloïdo-osmotique est insignifiante, même pendant l'existence d'œdèmes considérables. COPE [98], KYLIN [293], ACHARD, GRIGAUT et CODOUNIS [13], CIPRIANO et CIONINI [91] et P. MEYER [379, 385], enfin, ont tous enregistré, dans la glomérulo-néphrite avec œdème, des pressions colloïdo-osmotiques le plus souvent assez basses, mais cela n'est pas une règle absolue. Tous ces auteurs indiquent que l'on rencontre

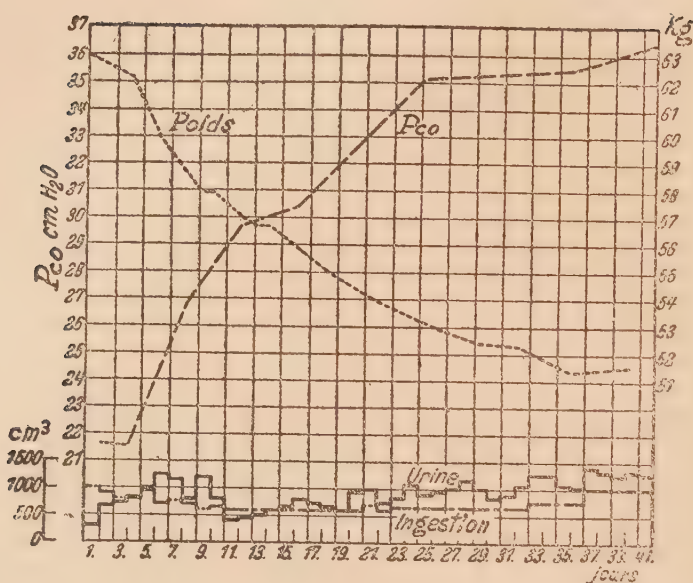


FIGURE 9.

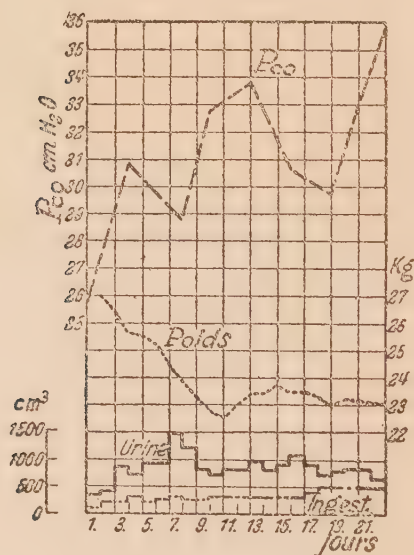


FIGURE 10.

FIGURES 9 et 10. — Les variations de la pression colloïdo-osmotique du sang au cours de l'élimination de l'œdème dans deux cas de glomérulo-néphrite [385].

parfois des pressions colloïdo-osmotiques normales (ou même en très légère augmentation, et COPE [98] rappelle à ce propos les observations antérieures de NONNENBRUCH [433], qui avait pu constater, dans quelques rares cas d'œdème massif, des taux très élevés d'hémoglobine et de protéines sériques.

KYLIN [285, 293] et P. MEYER [379, 385] ont effectué des mesures répétées de la pression colloïdo-osmotique sanguine pendant l'élimination d'œdèmes néphritiques et sont arrivés à des résultats concordants : En général, la pression colloïdo-osmotique remonte de manière régulière et continue à des valeurs situées dans la moitié supérieure de la région normale. Parfois cependant, le mouvement ascendant est interrompu par des baisses passagères qui n'ont aucun rapport avec l'élimination de l'eau retenue. Il est vrai que ces chutes intermittentes sont moins fréquentes et moins marquées que celles observées pendant la régression de l'œdème cardiaque (voir plus loin, page 75).

La néphrose.

La néphrose est la première affection dans laquelle la pression colloïdo-osmotique ait été mesurée. On savait depuis BRIGHT [66, 67] que cette maladie s'accompagne d'une très forte baisse de la protidémie, ce qui conduisit KROGH [281] à faire déterminer, dans un tel cas, la pression colloïdo-osmotique du sang par ses collaborateurs HAGEDORN, REHBERG et RASMUSSEN. Ils trouvèrent une valeur très basse, et cette constatation a toujours été confirmée par la suite, du moins en ce qui concerne les cas avec œdème. En effet, tous les auteurs sont d'accord : dans la néphrose avec œdème, la pression colloïdo-osmotique totale du sang et la pression colloïdo-osmotique par gramme de protéines sont diminuées, et cette diminution y est plus forte que dans n'importe quelle autre affection (KROGH [281], SCHADE et CLAUSSEN [522], RUSZNYAK [510, 511], GOVAERTS [190, 192-195, 201], SERR [538], VON FARKAS [147], MAYRS [369], MARIN [360, 361], IVERSEN et NAKAZAWA [255, 256], KIMURA et NAKAZAWA [272], COPE [98], CORI [99], BARATH [34], HORSTERS [242], KYLIN [289, 294, 297, 305, 309, 311], ACHARD, GRIGAUT et CODOU-

NIS [13], MALKIN [359], BENDIEN et SNAPPER [52], KELLERMANN [265], PELLEGRINI [462], CIPRIANO et CIONINI [91], PUDDU [477], DEL BAERE [104, 105], VANCURA [575], P. MEYER [379, 385]). Dans la néphrose lipéidique, P. MEYER a observé une pression colloïdo-osmotique sanguine de 8,5 %, KYLIN une pression de 6,2 % d'eau seulement, ce qui représente probablement la valeur la plus basse mesurée jusqu'à présent dans le sang.

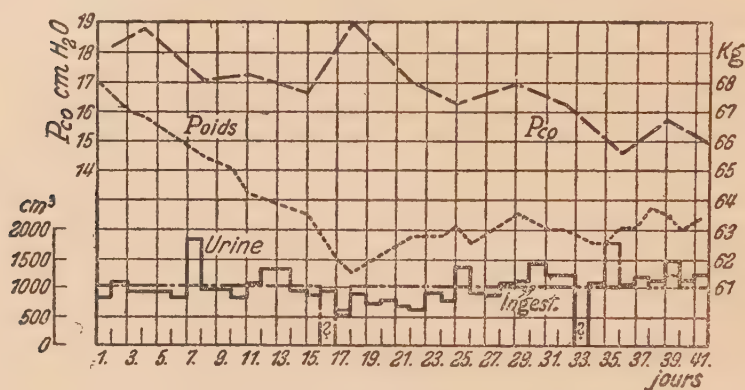


FIGURE 11. — Les variations de la pression colloïdo-osmotique du sang au cours de l'élimination de l'œdème dans un cas de néphrose [385].

Quant aux cas de néphrose sans œdème, l'accord n'est pas aussi complet. SCHADE et CLAUSSEN [522], RUSZNYAK [510, 511], VON FARKAS [447] et MALKIN [359] supposent que, dans ces cas, la pression colloïdo-osmotique serait, ou très peu diminuée ou tout à fait normale, et ACHARD et CODOUNIS [41] ainsi que CHABANIER, LEBERT, LOBO-ONELL et LUMIÈRE [86] auraient observé la disparition de la baisse de cette force pendant la régression d'un œdème néphrosique. Cependant, tous les autres auteurs qui ont fait des mesures chez des malades atteints de néphrose sans œdème ou pendant l'élimination des hydropisies (KYLIN [297, 305, 309, 311], BENDIEN et SNAPPER [52], PUDDU [477], KELLERMANN [265], P. MEYER [379] et FRIEDHEIM [400]) en arrivent à un résultat bien différent : au cours de l'élimination de l'eau retenue, la pression colloïdo-osmotique ne remonte pas à la valeur normale; dans la plupart des cas, sa valeur très basse ne subit aucune modification,

et dans quelques cas isolés, elle diminue même davantage. Ce qui semble particulièrement important c'est que ces auteurs n'ont jamais pu observer une ascension de la pression colloïdo-osmotique pendant la régression des œdèmes et que, d'après les expériences de KYLIN [297, 309, 311] et de FAHR et SWANSON [143], le régime riche en protéines, recommandé par EPSTEIN [135-137], MACLEAN [356 a], IVERSEN [252], HAND [216] et d'autres comme traitement de la néphrose, n'a aucune influence sur la pression colloïdo-osmotique ni sur la protidémie.

Ces résultats sont corroborés par les nombreuses recherches sur la protidémie et le rapport des fractions protéiques au cours de la régression de l'œdème néphrosique ou dans des cas de néphrose sans œdème. SCHWARZ et KOHN [534], LINDER, LUNDSSGAARD et VAN SLYKE [345], ABRAMI, FONTAINE, LICHTWITZ et LAUDAT [4, 5], LABBÉ, BOULIN et DREYFUS [318], PASTEUR VALLERY-RADOT, MAURIC et LAUDAT [452], BERNARD et GUILLEAUMIN [57], LEMIERRE, LAUDAT, RUDOLF et CATTAN [335], HANNEMA [217] et d'autres ont décrit de tels cas dans lesquels après l'élimination des œdèmes ou pendant une période sans hydropisie, la protidémie et le quotient sérumalbumine/sérumglobuline étaient aussi bas que pendant l'existence des rétentions d'eau.

D'autres maladies rénales.

Dans d'autres maladies rénales, la pression colloïdo-osmotique du sang a été assez rarement mesurée. Dans la néphropathie gravidique, elle est, d'après KYLIN [293], le plus souvent légèrement abaissée, bien que l'on puisse y rencontrer parfois des valeurs normales en dépit d'œdèmes manifestes. D'après KESSLER et PAULSEN [267], la pression colloïdo-osmotique des parturientes atteintes de cette affection se trouverait à la limite inférieure des valeurs normales; il y aurait surtout une augmentation de la différence artério-veineuse (voir page 57) et une accentuation des oscillations décrites par ces auteurs au cours de l'accouchement. Dans l'éclampsie imminente ou déclarée avec œdème, IVERSEN et NAKAZAWA [255] ont trouvé de légères diminutions de la pression colloïdo-osmotique; dans une observation personnelle d'un tel cas [385], elle s'est montrée très abaissée.

Dans la néphropathie au cours de l'intoxication mercurielle aiguë, RÓTH et VON SZENT-GYÖRGYI [504-506] ont

calculé la pression colloïdo-osmotique sanguine à partir des taux des fractions protéiques. Ils obtiennent des valeurs normales, qui expliqueraient d'ailleurs, d'après ces auteurs, l'absence d'œdème dans presque tous les cas de cette affection. Cependant, les mesures directes que P. MEYER [379] a effectuées dans la néphropathie mercurielle aiguë, ont donné un résultat différent : la pression colloïdo-osmotique, souvent sensiblement augmentée au début de l'anurie par le fait des vomissements et de l'exsudation dans l'intestin (voir page 84), tombe ensuite, au cours de quelques jours, à des valeurs au-dessous de la région normale, sans qu'il se forme un œdème manifeste. En cas de guérison, elle redevient normale lorsque la fonction rénale se rétablit.

Dans l'hyperazotémie due à une lésion des tubes rénaux, telle qu'on la voit parfois au cours des maladies infectieuses aiguës ou dans l'éthylisme, ROMEO [495] a constaté une diminution notable de la pression colloïdo-osmotique du sang.

Comme on le verra plus loin, IVERSEN et NAKAZAWA [255, 256] ramènent à l'« albuminurie de stase » la baisse de la pression colloïdo-osmotique du sang que l'on observe dans les maladies cardiaques. Il paraît alors intéressant de savoir si les albuminuries sans atteinte notable de la fonction rénale, telles que l'albuminurie dans l'artériosclérose ou l'albuminurie orthostatique, entraînent des modifications de la pression colloïdo-osmotique sanguine. A ce sujet, il n'existe jusqu'à présent que peu d'observations. Dans un cas d'artério-sclérose des reins avec une albuminurie très forte, P. MEYER [385] a enregistré une diminution modérée de cette force. L'albuminurie orthostatique, au contraire, n'a aucune influence sur la pression colloïdo-osmotique du sang.

Maladies du cœur et de la circulation.

Relations entre la pression colloïdo-osmotique et la pression sanguine dans les différents vaisseaux.

De même que KROGH [281] a essayé de trouver une relation entre la pression colloïdo-osmotique du sang des

différentes espèces animales et la hauteur du cœur au-dessus du sol, c'est-à-dire la pression hydrostatique dans les parties déclives, de même d'autres auteurs ont tenté de découvrir des rapports entre la pression colloïdo-osmotique et la tension artérielle, capillaire ou veineuse des différents individus.

a. — La pression artérielle.

Au sujet d'une relation éventuelle entre la pression artérielle et la pression colloïdo-osmotique, les indications des auteurs sont très divergentes. GOVAERTS [190, 192, 194] qui, le premier, s'est occupé de cette question, trouve dans l'hypertension artérielle, très régulièrement, une augmentation aussi bien de la pression colloïdo-osmotique totale que de la pression colloïdo-osmotique par gramme de protéines pour cent (en moyenne, respectivement de 4,6 et 0,26 %_m d'eau). Il voit, lui, dans cette augmentation de la pression colloïdo-osmotique la cause de l'hypertension, qui lui semble être un processus compensateur destiné à maintenir l'équilibre des échanges d'eau entre les capillaires et les tissus. CIONINI et BALDACCINI [90], CARRIÈRE, HURIEZ et LEPERRE [83-85] trouvent eux aussi cette augmentation de la pression colloïdo-osmotique dans l'hypertension artérielle et adoptent l'interprétation de GOVAERTS. MAYRS [369], ACHARD, GRIGAUT et CODOUNIS [43], cependant, tout en ayant constaté dans quelques cas de cette affection, de légères augmentations de la pression colloïdo-osmotique, enregistrent dans d'autres cas des valeurs tout à fait normales, qui, pour DUBOULOZ [424] et GRÖNVALL [248], sont même la règle. NAKAZAWA et IZUMI [424] constatent bien dans l'hypertension artérielle des valeurs à la limite supérieure, dans l'hypotension des valeurs à la limite inférieure de la région normale; ils ne trouvent pas, toutefois, que cette relation soit très étroite. D'autres auteurs arrivent à des résultats opposés à ceux de GOVAERTS. HORSTERS [242], par exemple, enregistre dans l'hypertension essentielle une baisse de la pression colloïdo-osmotique malgré une augmentation fréquente de la protidémie. Dans l'insuffisance aortique d'étiologie variée, affection qui s'accompagne presque toujours d'hy-

pertension, BARATH et ELIAS [36] ont observé des pressions colloïdo-osmotiques légèrement diminuées. Les observations de l'auteur de ces lignes [379, 385], enfin, parlent également contre une relation entre la pression colloïdo-osmotique et la tension artérielle ⁽³⁷⁾. Une telle relation est d'ailleurs très peu probable, déjà a priori. Ce qui pourrait régler les échanges d'eau à travers les parois capillaires, c'est le rapport entre la pression colloïdo-osmotique et la pression capillaire, et celle-ci dépend, non pas de la tension artérielle, mais de la tension veineuse et surtout de la vitesse du courant dans les capillaires.

β. — *La pression capillaire.*

Dans les discussions théoriques sur le problème du rôle de la pression colloïdo-osmotique dans le métabolisme de l'eau, les rapports éventuels de cette force avec la pression capillaire tiennent une place plus importante que les relations qu'elle pourrait avoir avec la pression artérielle. La supposition de STARLING que ce rapport règle les échanges d'eau entre le sang et les tissus, a été adoptée et développée davantage par un grand nombre d'auteurs. Etant donné le nombre respectable de partisans de cette thèse, il semble étonnant, de prime abord, que la pression capillaire ait été assez rarement mesurée et comparée à la pression colloïdo-osmotique sanguine. Cette absence d'observations quantitatives s'explique par le fait que la plupart des méthodes élaborées pour déterminer la pression capillaire mesurent en réalité, pour de simples raisons physiques, non pas la pression au niveau du capillaire, mais celle qui existe dans l'artériole ou dans la veinule la plus proche. Cette objection élimine d'emblée toutes les valeurs obtenues par des procédés sans ponction directe du capillaire; et même parmi les résultats des mesures par introduction d'une canule dans le capillaire, on ne peut retenir que ceux obtenus avec des canules assez

⁽³⁷⁾ Chez les asthéniques, il est vrai, aussi bien la pression colloïdo-osmotique du sang que la pression artérielle est basse. Cette observation est cependant, parmi celles de l'auteur de ces lignes, la seule qui puisse faire supposer une relation entre ces deux valeurs; et elle s'explique mieux par la supposition d'une cause commune d'ordre supérieur que par une relation immédiate.

finies pour ne pas gêner le courant sanguin dans le petit vaisseau ⁽³⁸⁾. Ces restrictions faites, il ne reste que quelques expériences de CARRIER et REHBERG [82] et les admirables mesures de LANDIS [325, 327]. Les valeurs absolues des résultats de CARRIER et REHBERG sont encore sujettes à caution, parce que, de toute évidence, la condition énoncée ci-dessus n'a pas toujours été réalisée. Le résultat de LANDIS pourtant est incontestable : Chez l'homme (comme chez certaines espèces animales; voir plus loin, page 120), la pression hydrostatique dans la branche artérielle d'une anse capillaire située au-dessus ou au niveau du cœur est légèrement supérieure à la pression colloïdo-osmotique, pour devenir inférieure à celle-ci dans la branche veineuse. Cependant, CARRIER et REHBERG sont d'accord avec LANDIS sur un point : dès que le capillaire en question se trouve au-dessous du niveau du cœur, la pression que l'on y mesure subit une augmentation proportionnelle (ou presque) à cette différence de niveau, c'est-à-dire à la pression hydrostatique dans la veine correspondante. Cette observation trouvera une place importante dans la discussion des conceptions théoriques.

DEL BAERE [103-105] suppose, sans pourtant le prouver, que la pression colloïdo-osmotique du sang devrait toujours être égale à la somme de la pression capillaire moyenne et de la « pression d'hydratation » du tissu. Il mesure cette dernière en introduisant dans le tissu sous-cutané, par une incision faite sous anesthésie locale, une membrane de collodion remplie de liquide de RINGER et reliée, par un capillaire de verre, à un manomètre, et en déterminant la dépression à laquelle le niveau du liquide dans le capillaire reste stationnaire. Il ne tient d'ailleurs aucun compte de l'inflammation locale nécessairement provoquée par l'incision et l'anesthésie. Etant donné qu'il calcule la pression capillaire en retranchant, de la pression colloïdo-osmotique, la « pression d'hydratation » ainsi mesurée, les résultats de ses expériences doivent forcément montrer des relations étroites entre ces trois valeurs.

Dans le glaucome, DIETER [111], effectuant des mesures de

(38) En effet, les méthodes procédant par compression extérieure des capillaires et observation, ou microscopique ou par incision, de la pression à laquelle le sang entre dans le capillaire, donnent des résultats trop élevés par suite de l'obstruction des veinules. D'autre part, si la canule introduite dans le capillaire obstrue celui-ci, la pression mesurée est celle existant dans l'artériole ou dans la veinule la plus proche, le capillaire devant être considéré, dans ces conditions, comme branche latérale fermée de l'une ou de l'autre de celles-ci. (Pour les détails, voir LANDIS [327]).

la pression colloïdo-osmotique sanguine, de la pression intra-oculaire et, par une méthode indirecte, de la pression capillaire, a trouvé une augmentation des pressions intra-oculaire et capillaire, tandis que la pression colloïdo-osmotique reste normale.

γ. — *La pression veineuse.*

Le manque de méthodes précises et faciles pour mesurer la pression hydrostatique dans les capillaires a conduit quelques auteurs à déterminer la pression veineuse au lieu de la pression capillaire pour la mettre en relation avec la pression colloïdo-osmotique du sang. La pression capillaire dépend, en effet, beaucoup plus de la pression veineuse que de la pression artérielle; cependant, elle est fonction, dans une beaucoup plus large mesure, de la vitesse du courant dans les capillaires qui, elle, n'est pas constante et peut varier indépendamment de la pression veineuse. C'est pourquoi les pressions hydrostatiques dans les capillaires et dans les veines peuvent subir des modifications divergentes, même dans les conditions physiologiques et à plus forte raison dans les états pathologiques (BAYLISS et STARLING [47], KROGH [281]). L'école de VON KORANYI mesure la pression hydrostatique dans la veine cubitale et la compare à la pression colloïdo-osmotique du sang. VON FARKAS [147] réunit ses observations dans un système de coordonnées dans lequel la pression colloïdo-osmotique figure en abscisse, la pression veineuse en ordonnée. Tous ses cas avec œdème se placent alors au-dessus d'une zone critique, parallèle à la diagonale et limitée par deux droites coupant l'abscisse respectivement à 14,5 et à 20 ‰ d'eau. C'est-à-dire que dans tous ses cas de rétention d'eau, il y aurait ou une diminution de la pression colloïdo-osmotique ou une augmentation de la pression veineuse ou encore les deux à la fois ⁽³⁹⁾.

(39) Il y aurait absence d'œdème lorsque la pression veineuse serait égale ou inférieure à

$$v_1 = 0,9 \cdot (P_{co} - 20,0).$$

Si elle était égale ou supérieure à

$$v_2 = 0,9 \cdot (P_{co} - 14,5),$$

il y aurait toujours de l'œdème, qui pourrait déjà, dans quelques cas, apparaître lorsque la valeur de la pression veineuse se tiendrait entre les deux limites indiquées.

Cet essai de schématisation des processus qui mènent à la formation d'œdème, a été continué par BARATH en collaboration avec KISS et VON DOBOZY [37] et avec WEINER [39, 40]. Il doit provoquer, outre les contre-arguments de nature physique déjà mentionnés, des objections de plusieurs ordres. Tout d'abord les résultats obtenus par d'autres auteurs ne concordent pas avec le schéma de VON FARKAS. Comment voudrait-on, par exemple, expliquer l'observation, que KYLIN [297, 305, 309, 311] et P. MEYER [379, 385, 400] ont faite plusieurs fois indépendamment l'un de l'autre, d'une accentuation de la baisse de la pression colloïdo-osmotique sanguine pendant l'élimination de l'œdème néphrosique ? (Voir aussi page 54, les observations de RÓNA [498]). Ensuite la pression hydrostatique n'est pas la même dans les différentes veines de l'organisme et varie même dans un seul vaisseau suivant les conditions existant, non seulement dans la région à laquelle celui-ci appartient, mais aussi dans les autres parties du corps. Et enfin, bien que l'on puisse, en effet, provoquer, par une augmentation locale de la pression veineuse, une transsudation circonscrite dans les tissus (il en sera question plus longuement lors de l'exposé de la physiologie expérimentale), il reste encore à savoir si, dans les maladies cardiaques, l'œdème est dû, surtout à l'augmentation de la pression dans les capillaires ou plutôt à des modifications du métabolisme tissulaire par suite du ralentissement de la circulation. A ce propos, il est intéressant de noter que ELWYN [133] a observé une cardiopathie sans œdème malgré une pression veineuse tellement élevée que, lors de l'essai d'une injection intraveineuse prolongée, le sang montait par l'aiguille et le tube dans le bock tenu à plus de 60 %_m au-dessus du bras.

Les cardiopathies.

SCHADE et CLAUSSEN [522] furent les premiers à mesurer la pression colloïdo-osmotique dans quelques cas d'œdème cardiaque. Dans l'absence de complications rénales, ils la trouvèrent normale. Ce n'est que dans les cas avec congestion rénale et albuminurie considérable qu'ils purent constater une baisse. IVERSEN et NAKAZAWA [255, 256] et

MARIN [361] en arrivent eux aussi à l'opinion que la diminution de la pression colloïdo-osmotique dans les cardiopathies, qu'ils ont assez souvent observée, serait une conséquence de la seule « albuminurie de stase ». D'après HORSTERS [242], la pression colloïdo-osmotique est abaissée dans l'insuffisance cardio-rénale; il ne donne cependant aucune indication précise au sujet de l'asystolie sans affection marquée du rein. CORI [99] ne peut trouver aucune diminution notable de la pression colloïdo-osmotique dans l'œdème cardiaque, et VANCURA [575] indique même que dans les hydropisies d'origine cardiaque, la protidémie et la pression colloïdo-osmotique seraient toujours normales ou en légère augmentation. La majorité des auteurs trouvent néanmoins des pressions colloïdo-osmotiques diminuées dans l'asystolie. Déjà RUSZNYAK [510, 511] et GOVAERTS [190, 192] ont enregistré une telle baisse, moins forte, il est vrai, que dans les maladies rénales, et COPE [98], OELKERS [439] et MUNTWYLER, KAY, BINNS et MYERS [417] trouvent eux aussi une légère diminution. D'après KYLIN [285, 290, 294], ACHARD, GRIGAUT et CODOUNIS [13] et KELLERMANN [265], l'abaissement de la pression colloïdo-osmotique se rencontre le plus souvent dans les œdèmes cardiaques, bien que l'on puisse trouver exceptionnellement des valeurs tout à fait normales. PELLEGRINI et PELLI [463], BARATH et ELIAS [36] et THOMSON [563], dont les résultats s'éloignent le plus de ceux de SCHADE et CLAUSSEN [522] et de IVERSEN et NAKAZAWA [255], ont trouvé des valeurs au-dessous de la normale, non seulement dans l'asystolie, mais aussi dans les cardiopathies compensées. Pour PELLEGRINI et PELLI [463] et pour THOMSON [563], la nature particulière de l'affection ne joue aucun rôle à ce sujet, tandis que BARATH et ELIAS [36] considèrent la baisse de la pression colloïdo-osmotique en dépit d'une circulation pleinement compensée, comme une caractéristique particulière de l'insuffisance aortique. L'auteur de ces lignes [379, 385] n'a pu trouver, dans les cardiopathies compensées, aucune diminution de la pression colloïdo-osmotique qui, dans ces cas, ne semble pas quitter la région normale. Dans la plupart des cas avec œdème, elle a été abaissée, et cela souvent d'une façon

assez considérable. Quelques cas d'asystolie cependant lui ont montré des valeurs normales, rarement même en légère augmentation ⁽⁴⁰⁾. Il n'a pu constater aucune rela-

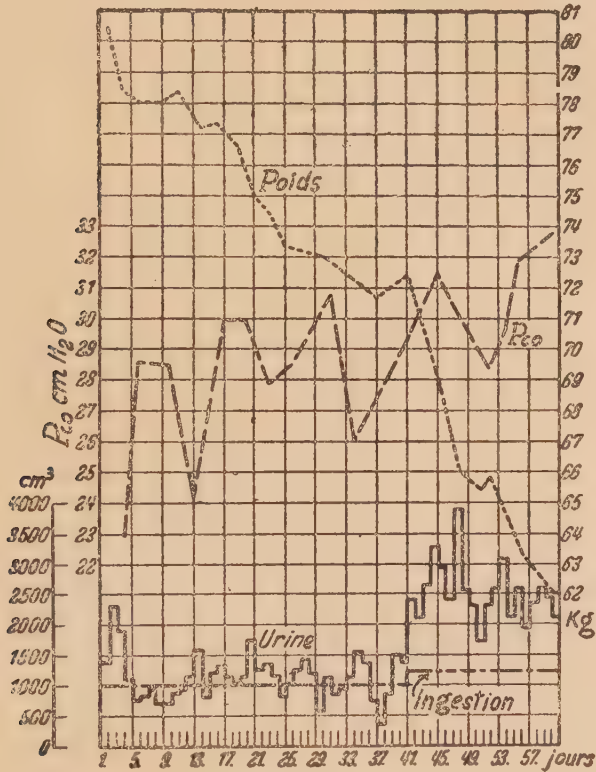


FIGURE 12.

FIGURES 12-14. — Les variations de la pression colloïdo-osmotique du sang au cours de l'élimination de l'œdème cardiaque [385].

tion, ni entre le degré des hydrosies et la pression colloïdo-osmotique, ni entre la valeur de celle-ci et la nature particulière de la cardiopathie.

(40) L'observation d'une pression colloïdo-osmotique de 56 % d'eau chez une malade avec œdème d'envergure moyenne constitue cependant une exception. La malade souffrait d'une sclérose des coronaires avec insuffisance du myocarde et de thromboses dans plusieurs veines; la pression artérielle était tout à fait normale [385].

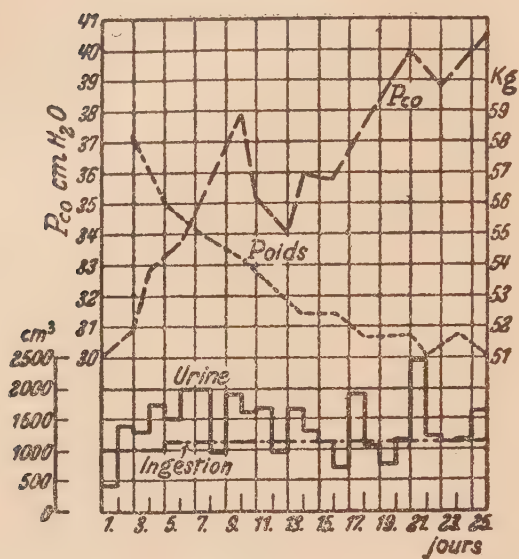


FIGURE 13.

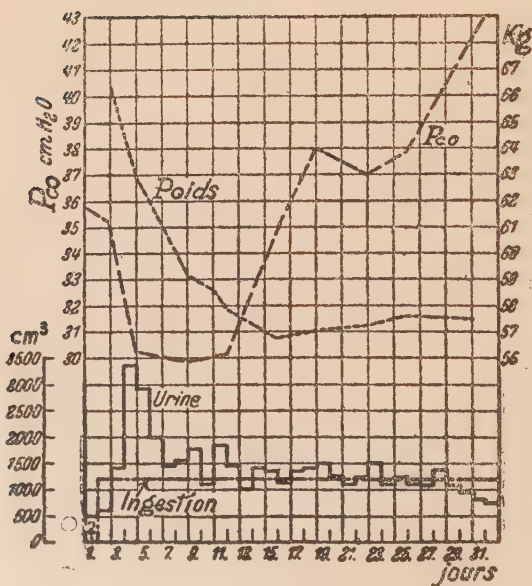


FIGURE 14.

L'élimination de l'œdème cardiaque ne s'accompagne pas d'une ascension continue de la pression colloïdo-osmotique. KYLIN [285, 294] a observé, dans de tels cas, des oscillations de très grande amplitude, des baisses et des hausses alternatives, sans modification correspondante des courbes de la diurèse et du poids. Le début surtout de la régression des hydropisies fut souvent marqué par une forte chute de la pression colloïdo-osmotique sanguine, dont la valeur, à la fin de l'élimination, n'était fréquemment pas supérieure à celle qu'il avait pu observer au maximum de l'œdème. Les résultats de PELLEGRINI et PELLI [463] sont à peu près identiques à ceux de KYLIN, bien que ces auteurs aient le plus souvent observé une ascension terminale de la pression colloïdo-osmotique. Ce retour aux valeurs normales se trouve aussi dans les cas d'IVERSEN et NAKAZAWA [255] et d'ACHARD, GRIGAUT et CODOUNIS [13]. L'auteur de ces lignes [379] a constaté, pendant la régression de l'œdème cardiaque, les mêmes oscillations importantes de la pression colloïdo-osmotique que KYLIN, PELLEGRINI et PELLI, mais aussi, à la fin de l'élimination, le retour dans la région normale, observé par les autres auteurs. Les résultats de PELLEGRINI et PELLI et de KYLIN s'expliquent probablement par le fait que leurs observations ont été interrompues avant la disparition complète de la rétention d'eau.

Les maladies du foie.

Tous les auteurs qui ont mesuré la pression colloïdo-osmotique du sang dans les affections hépatiques sont d'accord sur un point : dès qu'il existe de l'ascite, cette force est plus ou moins diminuée (COPE [98], MARIN [361], WALLER [582 a], PELLEGRINI [455, 457], KELLERMANN [265] et d'autres). Ceci n'a rien d'étonnant puisque l'on sait, depuis les travaux de nombreux observateurs (parmi lesquels on ne citera ici que ABRAMI et WALLICH [6], ACHARD, GRIGAUT, CODOUNIS et BOUTROUX [14] et MYERS, KEEFER et GRINNAN [419]) que dans ces cas la protidémie et le quotient sérumalbumine/sérumglobuline sont sensiblement abaissés. Il reste cependant à savoir si l'on trouve des modifications de la pression colloïdo-osmotique du

sang aussi dans les affections hépatiques sans rétention cliniquement manifeste d'eau. Dans la cirrhose hépatique sans ascite ni œdème, PELLEGRINI [455, 457] a rencontré des pressions colloïdo-osmotiques légèrement diminuées ou à la limite inférieure de la région normale; les cas très rares avec œdème, mais sans ascite montraient des baisses plus fortes. MARINO et TRAPANI [364], au cours de leurs recherches sur la pression colloïdo-osmotique du sang des porteurs de tumeurs malignes, enregistrent les diminutions les plus marquées dans les néoplasmes hépatiques. P. MEYER [385] a également constaté des diminutions modérées dans les cirrhoses sans rétention sensible d'eau, et les observations de KELLERMANN [265] parlent en faveur d'un parallélisme entre le degré de l'atteinte du parenchyme hépatique et la baisse de la pression colloïdo-osmotique, qui se trouverait, non seulement dans la cirrhose avec ou sans ascite, mais aussi dans les lésions passagères et réversibles du foie ⁽⁴¹⁾. D'après cet auteur, en effet, l'ictère simple ou par lithiasse du cholédoque provoque, en quelques jours, une baisse notable de la pression colloïdo-osmotique, qui remonte à la région normale dès que la fonction du foie est rétablie. Toutes ces observations concordent bien avec les résultats de CODOUNIS [94] et de SALVESEN [516] qui ont trouvé des baisses considérables de la protidémie et du rapport des fractions protéiques dans les différentes maladies hépatiques sans œdème.

*Les maladies avec épanchement
dans les cavités séreuses.*

L'ascite hépatique.

Comme on l'a déjà vu, la baisse de la pression colloïdo-osmotique dans la cirrhose hépatique devient surtout importante lorsqu'il existe de l'ascite. IVERSEN [248-251], il est vrai, n'a observé dans ces cas que des diminutions insignifiantes et attribue le plus grand rôle dans la formation de l'ascite à l'accroissement de la pression capillaire

(41) KELLERMANN [265] ramène d'ailleurs aussi la diminution de la pression colloïdo-osmotique que l'on observe dans les maladies cardiaques, à la lésion fonctionnelle subie par le foie dans l'asystolie droite.

dans la région portale. Il se trouve pourtant en opposition avec tous les autres auteurs et surtout avec PELLEGRINI [455, 457] qui ramène la production de l'ascite en premier lieu à la diminution de la pression colloïdo-osmotique par gramme de protéines pour cent.

*Les transsudats au cours des maladies
cardiaques et rénales.*

De manière générale, les transsudations non inflammatoires, c'est-à-dire les épanchements survenant au cours des maladies cardiaques ou rénales, s'accompagnent, comme l'ascite d'origine hépatique, de diminutions particulièrement importantes de la pression colloïdo-osmotique. Cela est certainement dû au fait que, le plus souvent, les transsudations se produisent seulement quand la rétention d'eau a déjà atteint des degrés élevés. Dans les maladies cardiaques, par conséquent, on trouve les pressions colloïdo-osmotiques les plus basses pendant l'existence d'épanchements dans la plèvre ou dans le péritoine (MAYRS [369], COPE [98], IVERSEN et JOHANSEN [253, 254], PELLEGRINI et PELLI [463], VANCURA [575, 576], P. MEYER et FRIEDHEIM [400]). Et il en est de même dans la néphrose.

Les exsudats inflammatoires.

Les exsudations inflammatoires dans la plèvre ou dans la cavité abdominale, au contraire, sont des représentants typiques de troubles locaux, bien qu'étendus, du métabolisme de l'eau, sans altération sensible de son ensemble. Par conséquent, si tant est que la pression colloïdo-osmotique du sang montre des modifications, celles-ci sont très peu importantes. De manière concordante, SCHADE, CLAUSSEN, HÆBLER, HOFF, MOCHIZUCKI et BIRNER [524], IVERSEN et NAKAZAWA [255], IVERSEN et JOHANSEN [253, 254], KYLIN [287], ITO, SEKI et NAKAZAWA [247], VANCURA [575], BARATH, KISS et VON DOBOZY [37], P. MEYER et FRIEDHEIM [400] ont trouvé, dans ces cas, des pressions colloïdo-osmotiques normales ou très peu diminuées. SCHADE et ses collaborateurs [524] ont quelquefois observé des baisses plus sensibles et alors supposé l'existence d'une « insuffi-

sance fonctionnelle » du rein. Mais cette hypothèse ne repose sur aucun fondement objectif; les observations en question concernent probablement, ou des tuberculoses ou d'autres affections avec hyperpyrexie considérable (voir page 86).

Les épanchements séreux provoqués par les tumeurs malignes sont de caractère inflammatoire; les pressions colloïdo-osmotiques sanguines que l'on observe dans ces

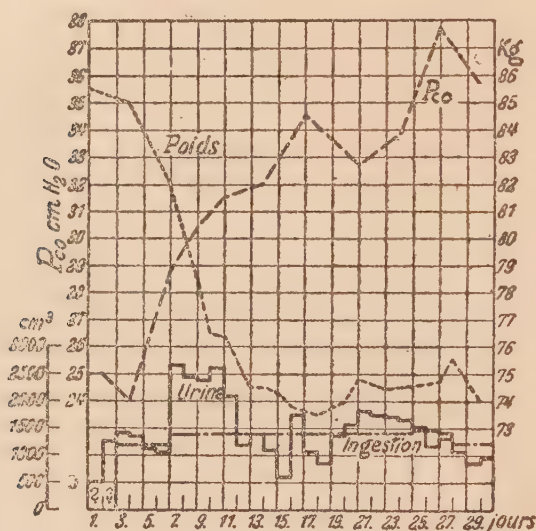


FIGURE 15. — Les variations de la pression colloïdo-osmotique du sang au cours de l'élimination de l'œdème et de l'ascite dans un cas de cirrhose hépatique [385].

cas sont donc normales tant qu'il n'existe pas de cachexie avancée (voir page 82).

La régression des épanchements.

Les modifications de la pression colloïdo-osmotique du sang pendant la régression des épanchements dans les cavités séreuses ont fait l'objet des recherches de plusieurs auteurs. De l'avis concordant de IVERSEN et JOHANSEN [253, 254], KYLIN [287], VANCURA [575] et P. MEYER et FRIEDHEIM [400], celle-ci remonte aux valeurs normales de

manière très continue pendant l'élimination des transsudats de toute origine, à l'exception toutefois des épanchements néphrosiques. Les oscillations de la pression colloïdo-osmotique observées pendant la régression de l'œdème cardiaque font défaut pendant l'élimination des transsudats, dont l'existence paraît régulariser l'ascension de la pression colloïdo-osmotique. Pendant l'élimination des exsudats inflammatoires, celle-ci monte également (P. MEYER et FRIEDHEIM [400]) et atteint, puisqu'elle n'était pas tombée, ou presque, au-dessous de la limite inférieure de la région normale, des valeurs relativement élevées. Seule la résorption des épanchements au cours de la néphrose ne s'accompagne pas d'une ascension de la pression colloïdo-osmotique, qui reste aussi stationnaire que pendant l'élimination de l'œdème néphrosique.

D'autres maladies à bilan d'eau positif.

Le myxœdème.

Parmi les différentes formes cliniques de l'œdème, le myxœdème occupe une place à part. Ce caractère particulier se manifeste aussi dans la pression colloïdo-osmotique que l'on observe dans cette affection. Dans plusieurs de ces cas, KYLIN [288, 292] a constaté des augmentations parfois considérables de cette force (jusqu'à 49 % d'eau) et de la pression colloïdo-osmotique par gramme de protéines pour cent. Dans deux observations de l'auteur de ces lignes [385] également, la valeur supérieure de la région normale était nettement dépassée. Pendant le traitement opothérapique et simultanément avec la régression de la rétention d'eau et de l'augmentation du métabolisme basal, la pression colloïdo-osmotique des myxœdémateux retourne à des valeurs normales (KYLIN). Il paraît intéressant de noter, à ce propos, que dans plusieurs cas de goître exophtalmique, KYLIN [292] et OELKERS [439] ont enregistré des pressions colloïdo-osmotiques en légère diminution qui disparaît avec l'amélioration clinique.

L'œdème insulinique.

Dans l'œdème qui se forme parfois au cours du traitement des diabétiques par l'insuline, c'est encore KYLIN

[286, 291, 300] qui a fait les observations les plus détaillées. Pendant l'existence de tels œdèmes, il trouve régulièrement une diminution assez marquée de la pression colloïdo-osmotique sanguine. Dans quelques-unes de ses observations, confirmées par les résultats obtenus par l'auteur de ces lignes [380, 385], la baisse de la pression colloïdo-osmotique se produit avant l'apparition clinique de l'œdème. La régression de l'œdème insulinique s'accompagne d'oscillations de la pression colloïdo-osmotique, comparables à celles que l'on observe pendant l'élimination des rétentions d'eau chez les cardiaques. Ici encore, l'ascension de la pression colloïdo-osmotique n'est pas continue, mais interrompue par des chutes importantes, dont les plus fortes surviennent parfois au début de l'élimination.

L'œdème au cours de l'anémie.

Pendant l'existence de l'œdème qui apparaît souvent au cours des anémies, la pression colloïdo-osmotique du sang a été mesurée par plusieurs auteurs. MAYRS [369] observa, dans un cas d'anémie pernicieuse sans œdème, une diminution de cette force, et MEULENGRACHT, IVERSEN et NAKAZAWA [375, 376] en arrivèrent, dans une série plus grande d'observations, au même résultat, tandis que la pression colloïdo-osmotique par gramme de protéines pour cent était normale ou très peu abaissée. Ces auteurs considèrent la diminution de la pression colloïdo-osmotique comme une cause essentielle de l'œdème dans l'anémie pernicieuse, bien que les valeurs qu'ils ont observées eux-mêmes ne parlent pas en faveur de cette opinion : la baisse de la pression colloïdo-osmotique est relativement faible et ne montre aucune relation avec l'importance de l'œdème ; on trouve aussi bien des valeurs tout à fait normales en dépit de l'existence d'œdèmes que des diminutions dans des cas sans rétention d'eau. COPE [98] et MARIN [361] ont vu baisser la pression colloïdo-osmotique, non seulement dans l'anémie pernicieuse, mais aussi dans l'anémie secondaire, et KYLIN [294, 296, 299, 313] a souligné que l'on observe souvent, dans les anémies par hémorragie sans œdème, des valeurs considérablement plus basses que dans les cas d'anémie pernicieuse avec œdème.

Il en conclut que, dans la formation de l'œdème chez les malades atteints d'anémie pernicieuse, il intervient certainement d'autres facteurs au moins aussi importants que la diminution de la pression colloïdo-osmotique. Les observations de CIONINI [88] et de l'auteur de ces lignes [385] confirment les résultats et les opinions de KYLIN.

L'œdème cachectique.

Il y a une certaine parenté entre l'œdème dans l'anémie pernicieuse et l'œdème cachectique; néanmoins, il existe aussi d'importantes différences, surtout en ce qui concerne les protéines du sang. Ici et là, la protidémie est en baisse. Mais tandis que les œdèmes cachectiques s'accompagnent toujours d'une diminution notable du quotient sérumalbumine/sérumglobuline, celle-ci fait souvent défaut dans l'anémie pernicieuse. Dans l'œdème cachectique par inanition, l'hypoprotéïnémie est importante (JANSEN [259], SCHITTENHELM [527], WOLFERTH [603], PETERS, WAKEMAN et EISENMAN [468]) et concerne surtout la sérumalbumine (BRUCKMAN, D'ESOPPO et PETERS [70]). Aussi DEL BAERE [104, 105], YOUNG, BELL, DONLEY et FRANK [609], LANDIS et LEOPOLD [330] et KOSTYAL [280] ont-ils trouvé, dans de tels cas, une forte diminution de la pression colloïdo-osmotique, qui, dans l'observation de LANDIS et LEOPOLD, remontait à une valeur normale après plusieurs transfusions de sang, en même temps que l'œdème disparaissait. Dans la cachexie néoplasique, tous les observateurs ont trouvé des baisses considérables, ce qui correspond à la modification du rapport des fractions protéiques (CODOUNIS [94], MARINO et TRAPANI [364]). D'après GOVAERTS [192, 193, 194, 195], la diminution de la pression colloïdo-osmotique se bornerait aux cas avec œdème. Cependant, COPE [98], MARIN [361], ACHARD et ses collaborateurs [13], BARATH [34] et P. MEYER [385] l'ont observée chez des malades sans œdème également, bien qu'elle soit alors en général moins marquée. D'après MARINO et TRAPANI [364], la pression colloïdo-osmotique du sang serait en diminution notable même dans les stades initiaux des tumeurs malignes, avant tout retentissement sur l'état général. La cachexie tuberculeuse s'accompagne,

elle aussi, d'une baisse importante du quotient sérumalbumine/globuline, tandis que la protidémie totale peut être même en légère augmentation (ACHARD, BARIÉTY et CODOUNIS [9]). La pression colloïdo-osmotique du sang et

TABLEAU II

Le comportement de la pression colloïdo-osmotique du sang pendant l'existence et l'élimination de rétentions d'eau.

MALADIE	Sans œdème	Avec œdème	Pendant l'élimination
Glomérulonéphrite	Valeurs normales ou en légère augmentation.	Parfois normale, plus souvent diminuée.	Ascension interrompue par des diminutions peu profondes.
Néphrose.....	Très abaissée.	Très abaissée.	Constance ou diminution légère.
Insuffisance cardiaque	Normale.	Parfois normale, plus souvent diminuée, rarement très peu augmentée.	Ascension, interrompue par des chutes profondes, surtout au début de l'élimination.
Transsudats d'origine rénale, cardiaque ou hépatique.	Diminuée.	Très diminuée.	Ascension continue (à l'exception des transsudats néphro-siques).
Exsudats inflammatoires	A la limite inférieure de la région normale.	—	Ascension continue à des valeurs élevées.
Traitement par l'insuline	Parfois diminuée.	Diminuée.	Ascension, interrompue par des diminutions.
Myœdème	—	Augmentée.	Retour aux valeurs normales.
Anémie	Normale ou diminuée.	Normale ou diminuée.	—
Cachexie	Souvent diminuée	Diminuée ou très diminuée.	Ascension aux valeurs normales.

surtout la pression par gramme de protéines pour cent sont, par conséquent, en diminution (ITO, SEKI et NAKAZAWA [247], KYLIN [290], BARATH [34], ACHARD, GRIGAUT et CODOUNIS [13]). D'après ITO, SEKI et NAKAZAWA, cette diminution ne s'observe pas chez les tuberculeux non cachectiques.

Le béri-béri.

NAKAZAWA, SEKI et INAWASHIRO [426] ont mesuré la pression colloïdo-osmotique du sang dans un grand nombre de cas d'une autre maladie cachectique, le béri-béri. Dans la forme hydropisique de cette affection, ils l'ont trouvée, ainsi que la pression colloïdo-osmotique par gramme de protéines pour cent, en diminution considérable, tandis que dans la forme sèche, il n'y a eu que des baisses insignifiantes. Ce résultat correspond aux observations de SHIGEARI, OKAMOTO et TAKIMOTO [540], d'après lesquels la protidémie, normale dans la forme sèche du béri-béri, est sensiblement abaissée pendant le stade œdémateux.

D'autres œdèmes généralisés.

ACHARD, CACHERA et CODOUNIS [10] ont fait l'observation unique et extrêmement intéressante d'un œdème généralisé, évoluant rapidement et aboutissant à la mort de la malade chez laquelle aucune altération rénale ni aucun trouble cardiaque n'ont pu être relevés cliniquement, fonctionnellement et anatomiquement. Dans ce cas, la protidémie, le rapport sérumalbumine/globuline et la pression colloïdo-osmotique étaient extrêmement diminués. Dans un cas d'œdème d'origine inconnue également, observé par SALVESEN et BØE [516a], cette pression, de 23,9 % d'eau au début, remontait à 36,8 % sans que l'œdème diminuât.

Après ingestion de grandes doses de bicarbonate de sodium, on observe parfois l'apparition d'œdèmes. Dans un cas de CHABANIER, LEBERT, LOBO-ONELL et LUMIÈRE [86], celle-ci s'accompagnait d'une diminution de la pression colloïdo-osmotique sanguine (qui tombait de 38,0 à 26,0 % d'eau).

Œdèmes locaux.

Il reste à envisager les quelques observations concernant les œdèmes anaphylactiques et les œdèmes locaux. Dans un cas d'œdème de Quincke, GOVAERTS [198] a enregistré une pression colloïdo-osmotique à la limite supérieure de la région normale. Pendant l'existence de l'œdème cutané modéré au cours d'un accident sérique

du 15^e jour, P. MEYER [385] a constaté une très légère diminution passagère de cette force. GOVAERTS [195] a trouvé des pressions colloïdo-osmotiques normales lors de l'existence d'œdèmes locaux par congestion veineuse (thrombophlébites, etc.), et SERR [538] et DIETER [111] ont obtenu le même résultat lors du glaucome. Dans les cas d'éléphantiasis que DRINKER, FIELD, HEIM et LEIGH [118] ont eu l'occasion d'observer, la pression colloïdo-osmotique du sang dans la circulation générale a été normale. La régression rapide de l'œdème isolé d'un membre peut trouver son expression dans une légère diminution de la pression colloïdo-osmotique du sang de la veine correspondante (P. MEYER [384]).

Maladies avec déshydratation.

Les maladies au cours desquelles l'organisme subit des pertes considérables d'eau, sont beaucoup moins fréquentes que les affections pendant lesquelles il se produit des rétentions de liquide. Les mesures de la pression colloïdo-osmotique sanguine qu'on a pu effectuer dans de tels état d'exsiccose sont, par conséquent, assez peu nombreuses.

Les exsiccoses par vomissements, diarrhées, etc.

L'exsiccose la plus fréquente est celle que l'on observe à la suite de diarrhées ou de vomissements prolongés. Chez le nourrisson, P. MEYER et GRÜNEBERG [401] ont trouvé, dans de tels cas, des pressions colloïdo-osmotiques en légère augmentation. Chez l'adulte, les états de déshydratation par vomissements ou par exsudation accrue dans l'intestin s'accompagnent également d'une augmentation de la pression colloïdo-osmotique, bien que DEL BAERE [104, 105] prétende avoir trouvé des valeurs normales dans trois cas d'exsiccose. L'auteur de ces lignes [379] a mesuré, chez une malade qui, par suite d'une gastroentérostomie avec *circulus vitiosus*, vomissait sans cesse depuis plusieurs jours, une pression colloïdo-osmotique de 72 %_m d'eau (5,9 %_m par gramme de protéines pour 100), ce qui représente la valeur la plus élevée qu'on ait observée

jusqu'à présent. En même temps que l'exsiccose guérissait, la pression colloïdo-osmotique retournait dans la région normale. Et dans deux cas d'intoxication mercurielle aiguë avec hyperémèse et colite [379], la pression colloïdo-osmotique s'élevait à des valeurs au-dessus de 50 % d'eau, pour tomber par la suite au-dessous de la région normale.

Le coma diabétique.

Dans le coma diabétique, il existe le plus souvent une déshydratation plus ou moins prononcée. Cependant, tandis que l'exsiccose par vomissement et celle dans l'intoxication mercurielle s'accompagnent d'une alcalose marquée, la déshydratation diabétique va toujours de pair avec un forte acidose, et celle-ci n'est probablement pas sans influence sur la pression colloïdo-osmotique (voir page 30), qui d'ailleurs n'a pas encore fait l'objet de recherches systématiques dans cet état. D'après RABINOVITCH [480] (avec BEARD [481]), elle serait, chez les diabétiques en général, en légère augmentation, mais il ne semble pas que parmi les observations de cet auteur, il se soit trouvé des malades comateux. KYLIN [286, 291] a constaté, chez ses diabétiques, des pressions colloïdo-osmotiques normales ou légèrement en dehors des deux limites de la région normale, sans qu'il y ait eu une relation avec la gravité de la maladie. BARATH [34], HORSTERS [242], OELKERS [439] et P. MEYER [379, 385] ont vu, chez les diabétiques non comateux, des pressions colloïdo-osmotiques normales. D'après HORSTERS [242], la pression colloïdo-osmotique diminue dès qu'il y a acidose, pour atteindre des valeurs très basses dans le coma, et ACHARD, GRIGAUT et CODOUNIS [13] ont trouvé eux aussi une diminution dans un cas d'acidose diabétique.

Le diabète insipide.

Dans le diabète insipide, la pression colloïdo-osmotique du sang est, d'après BARATH et WEINER [40, 41], augmentée; d'autres auteurs cependant (CORI [99], P. MEYER [385]) l'ont trouvée normale, même après une période de soif de 12 heures (P. MEYER [385]). La diminution de

la diurèse que l'on peut obtenir dans ces cas par l'application sous-cutanée ou intra-nasale de pituitrine ou par un régime exempt de protéines, s'accompagnerait, d'après BARATH et WEINER [40], d'une augmentation de la pression veineuse et d'une diminution de la pression colloïdo-osmotique, en dépit d'un accroissement du rapport sérum-albumine/sérumglobuline.

La fièvre.

Dans les maladies fébriles, on observe des troubles du métabolisme de l'eau, dont la direction n'est pas constante. Au cours d'une période de fièvre, il peut se produire aussi bien des pertes de liquide que des rétentions d'eau; ces dernières paraissent toutefois être plus fréquentes. En ce qui concerne la pression colloïdo-osmotique du sang dans l'hyperpyrexie, elle est presque toujours diminuée. Dans la tuberculose avec hyperthermie considérable, ITO, SEKI et NAKAZAWA [247] trouvent presque régulièrement des valeurs assez basses, et ACHARD, GRIGAUT et CODOUNIS [13] en arrivent, dans les hyperpyrexies d'origine variée (fièvre typhoïde, pneumonie, méningite), à un résultat à peu près identique. BARATH [34] enregistre chez ses malades fébriles toujours des diminutions de la pression colloïdo-osmotique. D'après TAKEDA [560], au contraire, on trouverait, dans la fièvre clinique et dans l'hyperpyrexie expérimentale, une hyperprotidémie et un accroissement de la pression colloïdo-osmotique, à l'exception de quelques formes particulières, telles que la fièvre de vaccination anti-dysentérique, où la pression colloïdo-osmotique serait accrue malgré une diminution de la protidémie. Dans le cas particulier de la pneumonie lobaire, GREPPI [205] et GREPPI-GIAMPICCOLI [206] constatent des modifications irrégulières, mais le plus souvent une baisse de cette force, surtout pendant la crise, tandis que pendant l'acmé, on constate assez fréquemment une augmentation insignifiante. Pour ROMEO [497], la diminution de la pression colloïdo-osmotique est la règle dans la pneumonie lobaire. D'après KYLIN et BRENNING [315], la fièvre n'entraîne pas de modifications régulières de la pression colloïdo-osmotique, mais seulement une très grande variabilité, avec

toutefois une certaine tendance à la baisse. Des recherches minutieuses de OELKERS et OHNESORGE [442], il résulte que dans l'hyperpyrexie, la pression colloïdo-osmotique se trouve à la limite inférieure ou légèrement au-dessous de la région normale, et que cette diminution persiste aussi pendant la convalescence. Les expériences de l'auteur de ces lignes [385] concordent intégralement avec ce résultat.

Maladies sans modification particulière

du bilan d'eau.

Plusieurs auteurs ont occasionnellement relevé des observations isolées de la pression colloïdo-osmotique dans quelques maladies qui n'ont pas de répercussion directe sur le métabolisme de l'eau. La plupart de ces résultats sont sans aucun intérêt, d'autant plus que les valeurs respectives restent à l'intérieur de la région normale. On se bornera donc ici à citer seulement quelques observations de pressions colloïdo-osmotiques à l'extérieur de cette zone. Dans la polycythémie, la pression colloïdo-osmotique est, d'après MAYRS [369], COPE [98] et P. MEYER [385], parfois considérablement diminuée (jusqu'à 21 % d'eau). Cette diminution s'explique par la baisse de la protidémie qui se produit dans ces états et qui compense en partie l'augmentation de la viscosité du sang, déterminée par l'accroissement du nombre de globules rouges.

Dans quelques autres maladies du sang ou de la moelle osseuse, telles que la leucémie myéloïde (OELKERS [439]), la panmyélophtise et surtout le myélome multiple (P. MEYER [385]), on trouve des augmentations sensibles de la pression colloïdo-osmotique, que l'on ne peut ramener qu'en partie à l'hyperprotidémie existant dans cette dernière maladie (PERLZWEIG, DELRUE et GESCHICKTER [464], BENNHOLD [54]), la pression colloïdo-osmotique par gramme de protéines y étant également accrue. Dans le purpura thrombopénique expérimental du chien, la pression colloïdo-osmotique du sang est normale (TOCANTINIS [568]).

b. — L'URINE.

L'urine humaine normale ne contient que des traces de protéines (POSNER [474], SENATOR [537], MÖRNER [410] et d'autres) ou d'autres colloïdes (LICHTWITZ [337-339]); par conséquent, elle n'exerce aucune pression colloïdo-osmotique mesurable. Quand pourtant il existe de l'albuminurie, on peut enregistrer des pressions colloïdo-osmotiques considérables. Dans ces cas, la pression colloïdo-osmotique par gramme de protéines pour cent de l'urine est toujours supérieure à celle du sang, parce que — comme on le sait depuis longtemps (HOFFMANN [236]) — le rapport sérumalbumine/sérumglobuline est toujours plus élevé dans l'urine que dans le sérum. KROGH et NAKAZAWA [283] ont été les premiers à mesurer la pression colloïdo-osmotique d'urines contenant de l'albumine. Ils ont trouvé que, lors de la dilution ou de la concentration *in vitro*, la pression colloïdo-osmotique se comporte comme celle du sérum, c'est-à-dire qu'elle varie plus vite que la concentration des protéines. Ils n'ont cependant pu constater aucune relation entre la pression colloïdo-osmotique par gramme de protéines et la concentration de celles-ci dans l'urine originale. IVERSEN et NAKAZAWA [255, 256], au contraire, qui ont effectué des recherches plus minutieuses sur ce sujet, en arrivent à la conclusion que la pression colloïdo-osmotique par gramme de protéines pour cent diminue lorsque l'albuminurie augmente. Les valeurs limites de leurs observations sont les suivantes :

Grammes de protéines par litre d'urine	P _{co} cm H ₂ O	P _{co} par gramme de protéines pour cent
30,0	20,3	6,8
0,75	1,6	21,0

KYLIN [290] qui a mesuré la pression colloïdo-osmotique de l'urine dans quelques cas d'albuminurie, confirme essentiellement ce résultat. Celui-ci correspond d'ailleurs à l'observation de SCHLUTZ, SWANSON et ZIEGLER [528] qui ont vu augmenter la part des globulines dans les pro-

téines urinaires en même temps que l'albuminurie. IVERSEN et NAKAZAWA [255, 256] attribuent à leurs constatations une grande importance pour la pathogénie de l'œdème dans les maladies cardiaques. Comme, dans les albuminuries les plus faibles, c'est surtout la fraction osmotiquement la plus active des protéines sériques qui passe dans l'urine, ces auteurs croient que l'« albuminurie de stase » des cardiaques suffirait pour expliquer la diminution de la pression colloïdo-osmotique du sang que l'on observe dans ces cas.

Il ne semble pas qu'il existe, à côté de ce rapport entre l'intensité de l'albuminurie et la pression colloïdo-osmotique par gramme de protéines pour cent, une relation entre celle-ci et la nature particulière de la maladie rénale. Tout ce que l'on sait à ce sujet, c'est qu'en général, le quotient sérumalbumine/globuline dans l'urine est plus élevé dans la néphrose (à l'exception de la néphrose amyloïde) que dans la glomérulonéphrite (HILLER, McINTOSH et VAN SLYKE [232], GEILL [180-182]).

La concentration des colloïdes non protéiques de l'urine peut monter, dans des cas pathologiques, jusqu'à 3 %. (LICHTWITZ [337-339]). On ne sait pourtant encore rien sur la pression colloïdo-osmotique qu'ils exercent dans ces conditions.

C. — LE LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN.

La pression colloïdo-osmotique du liquide céphalo-rachidien a été rarement mesurée. KYLIN [290] enregistre des pressions entre 0,4 et 8,0 %_m d'eau, sans indiquer si ces chiffres concernent uniquement des sujets normaux ou aussi des cas pathologiques, ce qui paraît probable pour les valeurs élevées. L'auteur de ces lignes [385] a effectué quelques mesures isolées sur des liquides céphalo-rachidiens normaux et trouvé des pressions entre 2,0 et 4,0 %_m d'eau. L'activité osmotique des très petites quantités de protéines contenues dans le liquide céphalo-rachidien (d'après HEWITT [228], seulement 0,02 % de sérumalbumine et 0,003 % de globulines) paraît donc être considérable.

d. — LA LYPHPE.

Pour des raisons faciles à comprendre, la pression colloïdo-osmotique de la lymphe n'a pas encore été déterminée chez l'homme. Les premières en date parmi de telles recherches chez l'animal sont celles de CHURCHILL, NAKAZAWA et DRINKER [87] qui ont trouvé, pour la lymphe de la grenouille normale et œdémateuse, des valeurs correspondant à la moitié environ de la pression colloïdo-osmotique normale du sang :

	P _{co} cm H ₂ O	
	Sang	Lympe
Grenouille normale.....	6,8 - 13,4	3,7 - 7,7
— œdémateuse	5,5 - 8,6	2,8 - 7,7

La pression colloïdo-osmotique de la lymphe du chien a fait l'objet de recherches de LOEWEN, FIELD et DRINKER [351], de WELLS [590, 591], de SAITO et NAKAZAWA [513 a] et de FIELD, LEIGH, HEIM et DRINKER [153]. Les valeurs trouvées par ces auteurs sont, comme chez la grenouille, inférieures aux pressions exercées par le sang. D'après LOEWEN, FIELD et DRINKER, la pression colloïdo-osmotique de la lymphe cervicale est de 13,1 à 19,5 $\frac{\text{g}}{\text{m}}$, celle de la lymphe thoracique de 13,8 à 34,4 $\frac{\text{g}}{\text{m}}$, tandis que WELLS indique pour le chyle des valeurs variant entre 5,7 et 21,4 $\frac{\text{g}}{\text{m}}$ d'eau, pour la pression colloïdo-osmotique par gramme de protéines pour 100 de la lymphe intestinale des chiffres égaux ou légèrement inférieurs à ceux du sang. SAITO et NAKAZAWA ont trouvé, pour la lymphe thoracique du chien, des valeurs presque identiques à celles observées par LOEWEN, FIELD et DRINKER, à savoir de 11,0 à 28,8 $\frac{\text{g}}{\text{m}}$ d'eau, et constaté, comme WELLS, que la pression colloïdo-osmotique spécifique de ce liquide n'est jamais supérieure à celle du sérum. Les résultats de FIELD, LEIGH, HEIM et DRINKER, qui ont fait les recherches les plus minutieuses sur ce sujet, sont consignés dans le petit tableau suivant :

LIQUIDE	P _{co} cm H ₂ O	Protéines gr. p. 100	Quotient Albumine/ Globuline	P _{co} par gr. de prot. %, cm H ₂ O
Sérum	22,0 - 37,0	5,62 - 7,64	0,97 - 2,28	3,6 - 6,3
Lympe cervicale	9,8 - 23,7	2,58 - 4,97	1,16 - 3,40	3,5 - 6,3
Lympe thoracique	11,7 - 24,4	1,92 - 5,58	0,89 - 2,71	4,0 - 6,1
Lympe de la patte	5,3 - 12,6	1,11 - 2,53	1,02 - 2,58	3,6 - 6,3
Lympe intestinale	17,8 - 21,7	3,89 - 4,08	1,53 - 1,56	4,4 - 5,8
Lympe hépatique	15,9 - 21,2	4,45 - 6,20	0,81 - 1,55	3,1 - 4,0

On voit qu'à l'exception des valeurs trouvées pour la lymphe hépatique, la pression colloïdo-osmotique par gramme de pro-

téines pour 100 est pratiquement identique à celle du sang ⁽⁴²⁾, bien que le rapport des fractions protéiques de la lymphe soit toujours supérieur à celui du sérum (ce que WEECH, GOETTSCH et REEVES [585] avaient déjà observé, eux aussi).

On est fondé de croire que la lymphe des différentes régions du corps de l'homme exerce des pressions colloïdo-osmotiques à peu près identiques à celles trouvées chez le chien. Car DRINKER, FIELD, HEIM et LEIGH [118] ont constaté que le liquide cédémateux des malades atteints d'éléphantiasis contient les mêmes taux de protéines et exerce les mêmes pressions colloïdo-osmotiques que celui qui s'accumule dans les pattes des chiens porteurs d'obstructions artificielles des vaisseaux lymphatiques (DRINKER, FIELD et HOMANS [119]).

e. — LA BILE.

Jusqu'à présent, la pression colloïdo-osmotique de la bile n'a également été mesurée que chez l'animal, et cela par un seul auteur. D'après FREY [167], la bile hépatique exerce des pressions entre 0 et 23,5 %_m d'eau. Pendant l'épaississement dans la vésicule biliaire, la pression colloïdo-osmotique augmente assez rapidement, pour atteindre des valeurs supérieures à 140 %_m d'eau. La pression colloïdo-osmotique de la bile serait, d'après cet auteur, due presque uniquement à la pseudomucine contenue dans celle-ci.

f. — LE LIQUIDE SYNOVIAL.

Un seul auteur, ROPES [502 a], a mesuré la pression colloïdo-osmotique du liquide synovial chez l'homme et chez le bœuf et trouvé des valeurs appréciables, 15 %_m d'eau en moyenne. D'après cet auteur, une fraction importante de cette pression doit être attribuée à la mucine, car le taux des protéines présentes dans le liquide synovial ne correspond qu'à une pression d'environ 5 %_m d'eau.

g. — LES ACCUMULATIONS PATHOLOGIQUES DE LIQUIDE.

Les quantités de liquide qui, à l'état normal, se trouvent dans les cavités séreuses et dans les interstices tissulaires sont trop petites pour pouvoir être récoltées et servir à la détermination de la pression colloïdo-osmotique. Mais dans certains états pathologiques, il s'y produit des accumulations de quantités considérables de liquide. Les épanche-

(42) LOEWEN, FIELD et DRINKER [351] avaient indiqué que la pression colloïdo-osmotique spécifique de la lymphe cervicale et thoracique serait supérieure à celle du sang. Ce résultat était dû à ce que les taux de protéines avaient été déterminés par réfractométrie, qui donne, pour le sérum des valeurs trop élevées, pour la lymphe des valeurs trop basses (FIELD, LEIGH, HEIM et DRINKER [153]).

ments dans les cavités séreuses qui se forment dans ces conditions ont assez fréquemment fait l'objet de recherches, tandis que le nombre de mesures que l'on a effectuées sur le liquide obtenu par ponction de tissus œdémateux est plus restreint.

Les épanchements dans les cavités séreuses.

Les différents auteurs qui ont mesuré les pression colloïdo-osmotiques d'épanchements dans les cavités séreuses, arrivent, en ce qui concerne les valeurs absolues, à des résultats à peu près identiques. SCHADE, CLAUSSEN, HÆBLER, HOFF, MOCHIZUCKI et BIRNER [519 a, 524] ont été les premiers à mesurer la pression colloïdo-osmotique d'exsudats séreux et purulents. Ils la trouvent toujours inférieure à celle du sang du même sujet; mais la pression colloïdo-osmotique par gramme de protéines pour cent de l'exsudat dépasse, d'après ces auteurs, le plus souvent celle du sang. Ni la pression colloïdo-osmotique totale, ni la pression par gramme de protéines ne montraient une relation avec la nature particulière ou avec la quantité de l'exsudation, qui, dans les travaux de SCHADE et ses collaborateurs [524], était toujours inflammatoire. IVERSEN et JOHANSEN [253, 254] ont examiné, non seulement de tels épanchements inflammatoires, mais aussi des transsudats dans la plèvre et dans la cavité péritonéale. Leurs résultats confirment ceux de SCHADE et ses collaborateurs en ce qui concerne le fait que la pression colloïdo-osmotique des épanchements reste toujours inférieure à celle du sang. Ils constatent, en outre, comme tous les observateurs ultérieurs, que la pression colloïdo-osmotique de ces liquides varie avec la nature de l'affection. L'ascite dans la cirrhose hépatique exerce des pressions moins élevées, les exsudats inflammatoires des pressions plus fortes que les transsudats qui se produisent au cours des maladies cardiaques. Ces résultats s'expliquent par les différences bien connues de la teneur en protéines des liquides respectifs; la pression colloïdo-osmotique par gramme de protéines pour cent est même plus élevée dans les transsudats qui sont pauvres en protéines, que dans les exsudats inflammatoires, qui en sont riches. Les résul-

tats de KYLIN [287, 290] correspondent absolument à ceux des observateurs antérieurs. D'après cet auteur, la pression colloïdo-osmotique des exsudations inflammatoires varie entre 10 et 25 %_m, celle des transsudats cardiaques entre 6 et 9,5 %_m d'eau. La pression colloïdo-osmotique spécifique est de 3,2 à 5,8 %_m dans les épanchements inflammatoires et de 6,2 à 9,8 %_m d'eau dans les transsudats cardiaques. Dans l'exsudat frais, elle dépasse celle du sang, pour tomber au-dessous de celle-ci lorsque l'exsudat existe déjà depuis un certain temps. Les pressions colloïdo-osmotiques que PELLEGRINI [457] a calculées à partir des taux des fractions protéiques au cours de ses recherches sur la pathogénie de l'ascite dans les maladies hépatiques, concordent avec ces résultats. VANCURA [576], au contraire, enregistre les pressions colloïdo-osmotiques les plus basses, non pas dans les épanchements au cours des cirrhoses hépatiques, mais dans ceux d'origine cardiaque. Ses résultats se rangent dans l'ordre suivant :

	P _{co} cm H ₂ O
Transsudats dans les maladies cardiaques.....	7,4 — 12,2
Ascite dans la cirrhose hépatique	10,8 — 17,1
Epanchements dus à des tumeurs malignes	14,1 — 19,1
Exsudats inflammatoires.....	15,8 — 21,1

D'après les recherches de P. MEYER et FRIEDHEIM [400], il n'y a, ni à l'intérieur du groupe des transsudats, ni dans celui des exsudats, une relation entre la pression colloïdo-osmotique et la nature de l'affection primitive. Dans leurs expériences, les exsudats d'origine inflammatoire ou provoqués par les tumeurs malignes exercent en moyenne une pression colloïdo-osmotique de 22,8 %_m d'eau, tandis que la pression colloïdo-osmotique moyenne des transsudats d'origine cardiaque, rénale ou hépatique est de 6,2 %_m d'eau. Comme dans les observations antérieures, la pression colloïdo-osmotique par gramme de protéines pour cent était plus basse dans les exsudats (en moyenne 4,39 %_m d'eau) que dans les transsudats (en moyenne 5,05 %_m d'eau); mais aussi bien dans les transsudats que dans les exsudats, elle était supérieure à celle du sang (en moyenne respectivement 3,50 et 4,18 %_m d'eau). La différence entre

les pressions colloïdo-osmotiques du sang et de l'épanchement est faible pour les exsudats et considérable pour les transsudats, bien que, pendant l'existence de ceux-ci, la pression colloïdo-osmotique du sang soit plus fortement abaissée que pendant l'existence des exsudats inflammatoires.

Les transsudats au cours de la néphrose occupent une place à part. Leur pression colloïdo-osmotique est particulièrement basse. KYLIN [287] a enregistré des valeurs entre 0,7 et 4,0 %_m, MEYER et FRIEDHEIM [400] des pressions inférieures à 1 %_m d'eau.

BARATH, KISS et VON DOBOZY [37] ont essayé de mettre en relation avec la pression veineuse, les pressions colloïdo-osmotiques du sang et de l'épanchement qu'ils ont mesurées dans des cas d'exsudation ou de transsudation dans les cavités sereuses et qui correspondent aux valeurs enregistrées par les observateurs antérieurs. Comme VON FARKAS [147], ils en arrivent à la conclusion que l'équilibre entre transsudation et résorption dépend exclusivement du rapport entre la pression veineuse et la différence des pressions colloïdo-osmotiques du sang et de l'épanchement. La transsudation dans les maladies cardiaques et dans la cirrhose hépatique serait due, par conséquent, à l'augmentation de la pression veineuse, tandis que la diminution de la différence des pressions colloïdo-osmotiques serait à la base des exsudats inflammatoires et des transsudats dans les maladies rénales. Cette diminution de la différence colloïdo-osmotique se ramènerait, dans la néphrose à la baisse de la pression colloïdo-osmotique sanguine, dans les exsudats inflammatoires à la pression colloïdo-osmotique élevée de l'épanchement, et dans les transsudats néphritiques à ces deux causes réunies. D'après BARATH, KISS et VON DOBOZY [37], on pourrait ainsi expliquer la formation et la résorption de tous les épanchements par la seule action de ces trois facteurs physico-chimiques.

Cependant, les résultats des mesures continues des pressions colloïdo-osmotiques du sang et de l'épanchement ne confirment pas l'opinion de BARATH, KISS et VON DOBOZY. Il va de soi que de telles mesures répétées sont par-

ticulièrement susceptibles d'élucider les relations entre le sang et les épanchements. Il se trouve que, au cours de la résorption des exsudats, la pression colloïdo-osmotique du sang monte à des valeurs normales élevées, pendant que celle de l'exsudat baisse, de sorte que la différence entre les deux forces augmente considérablement (NISHIJAMA [430], P. MEYER et FRIEDHEIM [400]) ⁽⁴³⁾. L'élimination

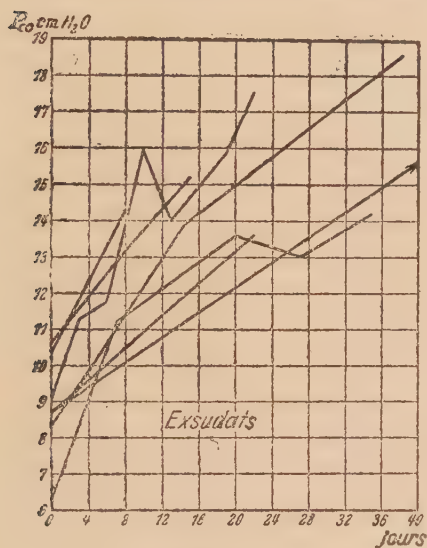


FIGURE 16.

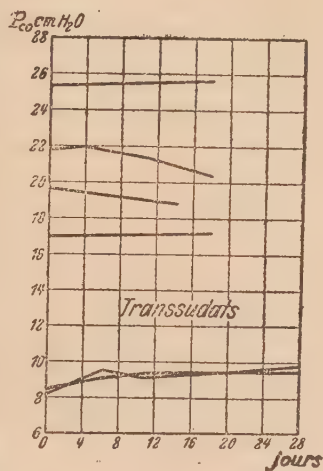


FIGURE 17.

FIGURES 16 et 17. — Les variations de la différence entre les pressions colloïdo-osmotiques du sang et de l'épanchement pendant la régression respectivement des exsudats inflammatoires et des transsudats d'origine cardiaque ou rénale.

(P. MEYER ET FRIEDHEIM [400]).

des transsudats non inflammatoires, au contraire, s'accompagne d'une ascension parallèle des pressions colloïdo-osmotiques du sang et de l'épanchement, dont la différence reste, par conséquent, constante (P. MEYER et FRIEDHEIM [400]). Jusqu'ici l'interprétation de BARATH et de ses colla-

⁽⁴³⁾ PUDDU [478] a effectué des observations analogues pendant la résorption d'exsudats artificiellement provoqués chez le lapin par injection de produits irritants dans la plèvre. Ses résultats correspondent à peu près à ceux rapportés ci-dessus : La teneur en protéines, surtout en sérum-albumine, et la pression colloïdo-osmotique de l'exsudat, très élevées au début, diminuent au cours de la résorption. D'après PUDDU, l'exsudat se produit par suite d'une augmentation de la perméabilité des capillaires, la résorption surtout par protéolyse.

borateurs pourrait à la rigueur être admise. Mais dans le transsudat néphrosique, les pressions colloïdo-osmotiques du sérum et de l'épanchement ne subissent, pendant toute la durée de la résorption, pas la moindre modification (P. MEYER et FRIEDHEIM), ce qui paraît incompatible avec ces conceptions : la résorption du transsudat néphrosique ne peut être que le fait de processus qui se déroulent dans la membrane séparant le sang et l'épanchement. Les différences observées pendant la résorption respectivement des exsudats et des transsudats s'expliquent d'ailleurs, d'après MEYER et FRIEDHEIM, comme suit : Dans les exsudats, riches en protéines, il se produit, par vieillissement, une aggrégation et une précipitation de protéines, ce qui entrave la perméabilité de la membrane séreuse (épaississement pleural) ⁽⁴⁴⁾. Dans les transsudats qui, eux, sont pauvres en protéines, ce processus ne peut avoir lieu. Cette opinion est appuyée par l'observation clinique que dans les transsudats, il ne se forme jamais d'épaississement pleural et qu'un exsudat a d'autant moins de chance de résorption qu'il existe depuis plus longtemps.

NISHIJAMA [431] a effectué des recherches sur les variations des pressions colloïdo-osmotiques du sang et de l'exsudat après évacuation d'une grande quantité de celui-ci. Il trouve que la pression colloïdo-osmotique du sang diminue passagèrement et que celle de l'épanchement qui se forme à nouveau, est inférieure à celle du liquide évacué. Si cependant, on remplace par du sérum physiologique l'exsudat évacué, la pression colloïdo-osmotique du sang augmente au lieu de diminuer.

ARMANN [26] trouve après l'évacuation de grandes quantités d'un épanchement inflammatoire, des oscillations de la pression colloïdo-osmotique sanguine dans les deux sens et des différences artério-veineuses aussi irrégulières, ce qui, d'après lui (il est élève de KYLIN), parlerait contre les conceptions de l'auteur de ces lignes.

Le liquide œdémateux.

Quelques observateurs ont mesuré la pression colloïdo-osmotique du liquide que l'on obtient par ponction du

⁽⁴⁴⁾ DESBORDES [107 a] vient d'ailleurs de prouver que même les exsudats conservés *in vitro* dans des conditions stériles subissent ce vieillissement : leur quotient sérumbumine-globuline baisse, et cela malgré l'apparition de précipités de globuline.

tissu sous-cutané œdémateux. Les valeurs trouvées ont toujours été très basses, si basses que SCHADE et CLAUSSEN [522], les premiers à entreprendre de telles mesures, n'ont pas pu les distinguer avec certitude du zéro ⁽⁴⁵⁾. IVERSEN et NAKAZAWA [255] ont trouvé, pour l'œdème au cours de la cirrhose hépatique, des pressions colloïdo-osmotiques de 1,7 à 2,3 ‰, KYLIN [290, 293], pour l'œdème cardiaque et néphritique, des valeurs variant entre 2,5 et 9,0 ‰ d'eau. Tandis que d'après cet auteur, la nature de l'affection n'a aucune influence sur la pression colloïdo-osmotique du liquide accumulé dans les tissus, VANCURA [576], au contraire, trouve une relation assez nette entre la cause de l'hydropisie et la pression colloïdo-osmotique de l'œdème ⁽⁴⁶⁾. Il indique les chiffres suivants :

MALADIE	P _{co} ‰ H ₂ O	Protéines gr. p. 100	P _{co} par gr. de protéines p. 100
Glomérulo-néphrite..	8,0 - 9,7	1,18 - 2,34	4,2 - 6,7
Cardiopathie	2,8 - 6,7	0,14 - 0,92	7,3 - 19,8
Néphrose	2,4 - 3,1	0,14 - 0,49	6,4 - 17,0

Ce résultat de VANCURA paraît, dans l'ensemble, assez logique (à l'exception des chiffres concernant l'œdème néphrosique dont la pression colloïdo-osmotique serait supérieure à celle des transsudats de même origine, ce qui n'est pas probable). On sait, en effet, depuis les observations de BECKMANN [49], que la teneur de l'œdème en protéines est plus élevée dans la glomérulonéphrite que dans les autres hydropisies générales. Et la constatation d'une pression colloïdo-osmotique spécifique d'autant plus forte que la concentration du liquide œdémateux est moins

⁽⁴⁵⁾ Il est peut-être utile de souligner déjà ici qu'il n'est pas admissible de tirer, de la pression colloïdo-osmotique très basse de l'œdème, des conclusions sur la force avec laquelle les tissus attirent l'eau, comme SCHADE et CLAUSSEN ont voulu le faire. Il ne faut pas oublier que dans les tissus, ce sont les forces d'attraction capillaire et adsorptive qui jouent le rôle prépondérant. La valeur absolue de ces forces est encore inconnue, mais elles sont certainement considérables, du moins à l'état normal.

⁽⁴⁶⁾ VANCURA trouve, en outre, que la pression colloïdo-osmotique de l'œdème augmente avec la durée de son existence, ce qu'il explique par la supposition que les parois capillaires, dont la nutrition est troublée par la présence de l'œdème, deviennent de plus en plus perméables aux protéines.

dre, correspond bien aux observations faites à ce sujet sur l'urine et sur les épanchements dans les cavités séreuses.

DRINKER, FIELD, HEIM et LEIGH [118] ont déterminé le taux des protéines, le rapport des fractions protéiques et la pression colloïdo-osmotique du liquide œdémateux dans quelques cas d'éléphantiasis. Les protéines s'élevaient jusqu'à 4 grammes pour 100, la pression colloïdo-osmotique jusqu'à 16,2 %_m d'eau. La pression colloïdo-osmotique par gramme de protéines pour 100 et le rapport des fractions protéiques étaient supérieurs à ceux du sérum.

2° Physiologie comparée.

a. — TABLEAU COMPARATIF DE LA PRESSION COLLOÏDO-OSMOTIQUE DU MILIEU INTÉRIEUR.

Jusqu'il y a quelques années, aucune recherche sur la physiologie comparée de la pression colloïdo-osmotique du milieu intérieur n'avait été entreprise. Les quelques observations que l'on pouvait trouver dans la bibliographie, avaient été relevées à l'occasion de recherches sur la physiologie et pathologie expérimentales et ne concernaient, par conséquent, que des animaux de laboratoire ou domestiques. Depuis que TURNER [80, 571-573 c], KEYS et HILL [268] et P. MEYER [81, 388-397, 399] se sont attaqués, indépendamment les uns des autres, à des mesures systématiques de la pression colloïdo-osmotique du milieu intérieur des animaux aquatiques, la situation s'est rapidement modifiée. A l'heure actuelle, la série des êtres vivants qui ont été soumis à de telles recherches, est déjà assez importante, et les résultats permettent dès maintenant de tirer des conclusions générales ⁽⁴⁷⁾.

⁽⁴⁷⁾ Citons ici en marge FLORKIN et BLUM [164] qui ont essayé de calculer, à partir des taux des protéines et au moyen de leurs poids moléculaires, les pressions colloïdo-osmotiques des milieux intérieurs de quelques invertébrés marins et de quelques vertébrés, et cru pouvoir mettre en relation les chiffres ainsi obtenus avec la tension sanguine centrale des animaux respectifs. Les valeurs résultant de ce calcul sont souvent loin d'être même approximatives, ce qui, après lecture du chapitre sur la physico-chimie de la pression colloïdo-osmotique, n'étonnera personne. Les pressions colloïdo-osmotiques enregistrées par mesure directe chez les différents êtres vivants montrent aussi peu de relation avec la tension artérielle que chez l'homme.

TABLEAU III

La pression colloïdo-osmotique du milieu intérieur
des différentes espèces animales

I. Animaux marins.

ESPÈCE	P _{co} cm H ₂ O	AUTEUR
INVERTÉBRÉS		
VERS		
Géphyriens		
<i>Sipunculus nudus</i> (FORBES) .	0,8 - 1,1	P. MEYER
MOLLUSQUES		
Lamellibranches		
<i>Pinna nobilis</i> (L.)	0,9 - 1,2	—
Gastéropodes		
Opisthobranches		
<i>Aplysia fasciata</i> (POIR.)	1,4	—
<i>Aplysia punctata</i> (CUV.)	1,2	—
Prosobranches		
<i>Murex brandaris</i> (L.)	1,2 - 1,4	—
<i>Murex trunculus</i> (L.)	1,6 - 1,8	—
Céphalopodes		
<i>Sepia officinalis</i> (L.)	2,9 - 3,5	—
<i>Octopus vulgaris</i> (Lk.)	3,2 - 3,7	—
<i>Eledone moschata</i> (LEACH) . .	3,6 - 3,9	—
CRUSTACÉS		
Décapodes		
<i>Carcinus maenas</i> (PENN.)	3,2 - 4,0	—
<i>Dromia vulgaris</i> (M. EDW.) . . .	3,1 - 3,6	—
<i>Maia squinado</i> (RISSE)	3,4 - 3,8	—
<i>Xantho rivulosus</i> (RISSE)	4,3	—
<i>Eriphia spinifrons</i> (HERBST) . . .	3,1 - 4,3	—
<i>Portunus corrugatus</i> (PENN.) . .	3,3 - 4,3	—
<i>Cardiosoma Guanhumi</i> (MARCGR.) (*)	4,5 - 4,8	P. MEYER (inédit).

[389, 392, 395]

(*) Ce crabe terrestre est énuméré parmi les animaux marins parce qu'il dépose ses œufs dans la mer et qu'il remplit d'eau de mer ses cavités branchiales. L'auteur doit l'hémolymph de ce crabe, ainsi que celle de l'hélice Achatina et le sérum de la tortue Thalassochelys, à la grande amabilité de M. FONTAINE, de l'Institut Océanographique de Paris.

I. Animaux marins (suite)

ESPÈCE	P _{co} cm H ₂ O	AUTEUR
VERTÉBRÉS		
POISSONS		
Sélaciens		
<i>Pristiurus catulus</i> (GUN.)...	0,5- 5,9	A. H. TURNER [573a]
<i>Etmopterus spinax</i> (L.)	0,8- 3,4	— [573a]
<i>Chimaera monstrosa</i> (L.) ...	1,0- 4,0	— [573a]
<i>Raia oxyrinchus</i> (L.)	1,1- 4,5	— [573a]
<i>Raia erinacea</i> (MITCH.)	1,4- 7,3	— [572, 573a]
<i>Raia fullonica</i> (L.)	1,4- 4,9	— [573a]
<i>Squalus acanthias</i> (L.)	2,3- 4,4	— [573a, 573b]
<i>Galeus vulgaris</i> (FLEM.)	2,7	— [573a]
<i>Scyllium canicula</i> (L.)	3,2- 3,6	P. MEYER [388, 392, 395]
<i>Mustelus canis</i> (MITCH.)	3,3- 5,8	A. H. TURNER [573a]
<i>Dasybatus marinus</i> (KLEIN.) ..	3,6- 4,1	— [571, 573a]
<i>Galeorhinus laevis</i>	4,1	— [571]
<i>Acanthias vulgaris</i> (L.)	4,3	P. MEYER [388, 392, 395]
<i>Torpedo marmorata</i> (RISSE) ..	4,3- 5,2	P. MEYER [388, 392, 395]
<i>Carcharias taurus</i> (RAF.) ...	4,6	A. H. TURNER [573a]
<i>Mustelus hinnulus</i> (BLAINV.) ..	5,7- 6,2	P. MEYER [388, 392, 395]
Téléostéens		
<i>Lophius piscatorius</i> (L.)	2,5- 6,0	A. H. TURNER [573, 573a]
<i>Gadus pollachius</i> (L.)	3,1-17,2	— [573a]
<i>Gadus virens</i> (L.)	4,0	— [573a]
<i>Gadus morrhua</i> (L.)	7,0-19,2	— [573a]
—	11,2-11,4	KEYS et HILL [268]
<i>Cyclopterus lumpus</i> (L.)	7,5- 8,7	A. H. TURNER [573, 573a]
<i>Opsanus tau</i> (L.)	7,6-12,7	— [572, 573a]
<i>Tautoga onitis</i> (L.)	7,9-19,3	— [571, 573a]
<i>Pseudopleuronectes ameri-</i> <i>canus</i> (WAL.)	7,9-18,0	— [573a]
<i>Anarhichas lupus</i> (L.)	8,5-18,1	— [573, 573a]
<i>Prionotus carolinus</i> (L.)	8,6-12,2	— [571, 573a]
<i>Prionotus strigatus</i> (C. V.) ..	8,7-11,7	— [571, 573a]
<i>Brosimius brosme</i> (ASC.)	10,5-21,0	— [573a]
<i>Pleuronectes platessa</i> (L.) ..	10,7-12,6	KEYS et HILL [268]
<i>Molva molva</i> (FLEM.)	10,8-17,7	A. H. TURNER [573a]
<i>Conger vulgaris</i> (CUV.)	14,7-17,2	P. MEYER [388, 392, 395]
<i>Belone acus</i> (RISSE)	16,2-18,4	A. H. TURNER [573, 573a]
<i>Scomber scombrus</i> (L.)	16,4-21,2	A. H. TURNER [573, 573a]
—	19,7	P. MEYER [388, 392, 395]
<i>Rhombus maximus</i> (L.)	17,4	—
<i>Labrax lupus</i> (C. V.)	17,9-24,9	—
<i>Scorpaena scrofa</i> (L.)	18,2	— } [388, 392, 395]
<i>Trigla lucerna</i> (L.)	19,6-21,2	—
<i>Echeneis naucrates</i> (L.)	21,6	A. H. TURNER [573a]
<i>Sarda sarda</i> (BLOCH)	23,3	— [571, 573a]
Cyclostomes		
<i>Myxine glutinosa</i>	2,4	— [573]
REPTILES		
<i>Thalassochelys caretta</i> (L.) ..	10,8-11,1	P. MEYER [399]

TABLEAU III

II. Animaux terrestres.

ESPÈCE	P _{co} cm H ₂ O	AUTEUR
INVERTÉBRÉS		
MOLLUSQUES		
Gastéropodes (**)		
<i>Helix pomatia</i> (L.).....	1,3 - 1,4	P. MEYER
<i>Helix vermiculata</i> (MÜLL.)..	1,6 - 1,8	—
<i>Helix pisana</i> (MÜLL.).....	1,5 - 1,9	—
<i>Helix aspersa</i> (MÜLL.).....	1,5 - 1,7	—
<i>Helix aperta</i> (BORN.)	1,7	—
<i>Helix lucorum</i>	1,9	—
<i>Achatina achatina</i> (L.)	1,7	— (inédit)
TRACHÉATES		
Araignées		
<i>Argiope Brünnichi</i> (SCOP.)..	4,1 - 4,3	—
<i>Araneus diadematus</i> (CLERCK)	4,5	—
Insectes		
<i>Mantis religiosa</i> (L.)	5,0 - 5,4	—
VERTÉBRÉS		
AMPHIBIES		
<i>Rana esculenta</i>	9,5 - 11,5	WHITE [599]
<i>Rana temporaria</i>	6,8 - 13,4	CHURCHILL, NAKAZAWA et DRINKER [87]
<i>Rana ridibunda</i> (PALL.)	9,6 - 10,5	P. MEYER [399]
<i>Bufo vulgaris japon.</i>	8,2 - 14,5	HORIKAWA [239]
OISEAUX		
Pigeon	7,5 - 12,0	NAKAZAWA, SEKI et INAWASHIRO [426]
—	11,5	KYLIN et VON PEIN [317]
Coq	13,5 - 15,5	KYLIN et VON PEIN [317]
—	14,3 - 14,6	P. MEYER [399]
Oie	16,5 - 16,7	P. MEYER [399]

(**) Les Hélices soumises à ces recherches étaient en pleine activité et avaient terminé, depuis au moins un mois, respectivement l'hibernation ou l'estivation. Le jeûne et la vie ralentie qui caractérisent ces états, ont une influence nette sur le milieu intérieur, surtout dans le sens d'une concentration; immédiatement après le retour à l'activité, d'autre part, l'hémolymph subit une dilution brusque au-delà des valeurs enregistrées quelques semaines plus tard (P. MEYER et THIBAUDET [402]).

A. et J. ROCHE [493, 494] ont trouvé que les molécules de l'hémocyanine des Hélices sont plus petites pendant l'hibernation et l'estivation qu'à la période d'activité, et voient dans ce phénomène un mécanisme osmorégulateur. P. MEYER et THIBAUDET [403] ont cependant montré que la taille moyenne des particules colloïdales de l'hémolymph ne varie pas pendant l'hibernation et l'estivation et que l'augmentation de la pression colloïdo-osmotique et de la viscosité au cours de ces états de vie ralentie correspond aux variations de la concentration.

II. Animaux terrestres (suite).

ESPÈCE	P _{co} cm H ₂ O	AUTEUR
MAMMIFÈRES		
<i>Cheval</i>	22,5 - 27,0	KROGH et NAKAZAWA [283]
—	25,0 - 29,0	HIROTA [234]
—	25,5 - 35,0	KYLIN et VON PEIN [317]
—	23,0 - 29,0	P. MEYER [385]
<i>Chien</i>	27,5 - 34,5	BECKMANN, BASS, DÜRR et DROSIHN [51]
—	33,5 - 40,0	BONSMANN et BRUNELLI [63]
—	24,5 - 36,0	KIMURA et NAKAZAWA [371]
—	33,0 - 46,5	LÆWEN, FIELD et DRINKER [531]
—	26,0 - 27,5	KYLIN et VON PEIN [317]
—	29,0 - 33,5	FELLOWS [149]
—	18,5 - 33,0	WELLS [590]
—	28,0 - 32,0	KISS [273]
—	22,0 - 37,0	FIELD, LEIGH, HEIM et DRINKER [153]
—	25,5 - 26,0	ELIAS et GOLDSTEIN [128]
—	22,5 - 29,5	HORIKAWA [238]
—	22,5 - 31,0	SAITO et NAKAZAWA [513a]
—	27,0 - 32,0	P. MEYER [385]
<i>Lapin</i>	23,0 - 28,5	HIROTA [235]
—	22,5 - 34,0	GOVAERTS [197]
—	26,0 - 33,0	TADA et NAKAZAWA [558]
—	42,0 - 52,0	MALKIN [358]
—	28,0 - 35,0	ELKERS [440]
—	23,5 - 26,5	KYLIN et VON PEIN [317]
—	25,0 - 35,0	KYLIN [301]
—	29,5 - 31,5	NAGAOKA [421]
—	25,5 - 32,5	ELIAS et GOLDSTEIN [127]
—	19,5 - 28,5	HORIKAWA [238]
—	22,5 - 30,5	FUKUHARA [172]
—	21,5 - 34,5	YASUDA [604a]
—	26,0 - 33,0	P. MEYER [385]
<i>Cobaye</i>	22,5 - 27,5	LANDIS [324]
—	24,0 - 25,0	KYLIN et VON PEIN [317]
—	30,0 - 36,0	GARTA [179]
—	25,0 - 28,0	P. MEYER [385]
<i>Bœuf</i>	26,0 - 30,0	KYLIN et VON PEIN [317]
—	32,0 - 37,0	HEPP [225]
—	26,0 - 29,0	P. MEYER [385]
<i>Chat</i>	25,0 - 33,0	DÉRER et STEFANUTTI [107]
—	24,0 - 25,0	KYLIN et VON PEIN [317]
—	25,0 - 29,0	P. MEYER [385]
<i>Porc</i>	32,0 - 35,0	P. MEYER [385]
<i>Mouton</i>	29,0 - 30,0	KYLIN et VON PEIN [317]
—	30,0 - 33,5	P. MEYER [385]
<i>Chèvre</i>	30,0 - 31,0	KYLIN et VON PEIN [317]
<i>Rat</i>	22,0 - 26,5	LANDIS [324]
—	24,0 - 29,0	P. MEYER [385]

TABLEAU III
III. Animaux dulçaquicoles.

ESPÈCE	P _{co} cm H ₂ O	AUTEUR
INVERTÉBRÉS		
MOLLUSQUES		
Lamellibranches		
<i>Anodonta cellensis</i> (L.)	0,7 - 0,85	P. MEYER [394, 397]
Gastéropodes		
Prosobranches		
<i>Vivipara fasciata</i> (MÜLL.) . . .	1,1 - 1,2	— [399]
Pulmonés		
<i>Limnaea stagnalis</i> (L.)	1,2 - 1,3	—
<i>Limnaea auricularis</i> (L.) . . .	1,3	—
CRUSTACÉS		
Décapodes		
<i>Astacus fluviatilis</i> (ROND.) . .	2,9 - 3,3	—
VERTEBRÉS		
REPTILES		
<i>Malacoclemmys geographica</i> .	4,8 - 11,2	CAMPBELL et TURNER [80, 80a]
POISSONS (***)		
Téléostéens		
<i>Tinca vulgaris</i>	9,3 - 10,8	KEYS et HILL [268]
<i>Esox lucius</i> (L.)	8,9	KEYS et HILL [268]
—	11,1 - 14,5	P. MEYER [394, 397]
<i>Cyprinus carpio</i> (L.)	10,0 - 11,2	P. MEYER [394, 397]
<i>Anguilla vulgaris</i> (L.) (****)	25,5 - 28,0	KEYS et HILL [268]
— — —	19,9 - 27,2	P. MEYER [394, 397]
— — —	16,7 - 20,4	A. H. TURNER [573a]

(***) Au 16^e Congrès International de Physiologie, TURNER [573 b] a communiqué une série de valeurs relevées sur les Téléostéens d'eau douce; le compte rendu du Congrès ne comporte malheureusement qu'un résumé très sommaire de ces observations. Les valeurs en question, bien qu'étant, comme toutes les valeurs de TURNER, sensiblement plus basses et situées dans des zones plus larges pour les différentes espèces que celles de l'auteur de ces lignes, reflétaient pourtant, tout comme celles-ci, l'infériorité des pressions colloïdo-osmotiques des animaux dulcicoles aux pressions exercées par les milieux intérieurs des animaux marins.

(****) La pression colloïdo-osmotique du sang de l'Anguille, très supérieure à celle des autres poissons d'eau douce, se trouve dans la région de celles des Téléostéens marins. Bien que passant une grande partie de sa vie dans l'eau douce, l'Anguille doit, en effet, être considérée comme poisson marin.

b. — LA SIGNIFICATION DES DIFFÉRENCES OBSERVÉES.

Bien que ce tableau soit encore très incomplet pour plusieurs groupes d'animaux, il s'en dégage néanmoins dès maintenant un fait assez important. TURNER [571] avait déjà remarqué que les pressions exercées par le sang des Téléostéens marins sont en moyenne trois fois plus élevées que celles obtenues avec le sang des Sélaciens, et présumé qu'il existe une pression colloïdo-osmotique caractéristique pour chaque espèce, bien que les variations individuelles soient si larges que les zones de pression colloïdo-osmotique des différentes espèces peuvent empiéter les unes sur les autres. C'est ce contraste entre les Sélaciens et les Téléostéens qui révèle la signification de l'existence de telles valeurs caractéristiques. On sait combien ces deux sortes de poissons se distinguent quant à leur organisation générale. La supposition s'impose que la différence entre leurs pressions colloïdo-osmotiques sanguines n'est qu'une expression des particularités de la différenciation et du fonctionnement de leurs organes. En effet, la comparaison des pressions colloïdo-osmotiques moyennes de toutes les espèces jusqu'à présent examinées avec le degré de leur organisation générale a permis à l'auteur de ces lignes de formuler l'hypothèse [399] : « Il existe une relation très nette entre l'organisation générale d'un animal et la pression colloïdo-osmotique de son milieu intérieur. De toute apparence, cette relation ne dépend pas de la différenciation d'un organe particulier; elle est notamment indépendante des autres propriétés fonctionnelles du milieu intérieur ⁽⁴⁸⁾. Elle se retrouve chez les habitants de la mer, de la terre et de l'eau douce. Toutefois, tandis que le passage d'un animal de la vie dans l'eau de mer à la vie terrestre ne paraît trouver aucune expression dans la pression colloïdo-osmotique de son liquide nourricier, l'adaptation à la vie dans l'eau douce

(48) En effet, le progrès de l'organisation générale qui marque la transition des Crustacés aux Trachéates, trouve son expression dans la pression colloïdo-osmotique du milieu intérieur, bien que celui-ci perde en même temps son caractère de transporteur d'oxygène, ce qui constitue une régression fonctionnelle notable.

s'accompagne d'une certaine diminution de cette force ⁽⁴⁹⁾.» Cette relation s'exprime d'ailleurs très nettement dans le tableau synoptique suivant :

TABLEAU IV
La pression colloïdo-osmotique moyenne
du milieu intérieur dans la série animale (cm H₂O).

	Animaux marins	Animaux terrestres	Animaux d'eau douce
VERS :			
Gephyriens.....	0,95	—	—
MOLLUSQUES :			
Lamellibranches.....	1,1	—	0,8
Gastéropodes :			
<i>Opisthobranches</i>	1,3	—	—
<i>Prosobranches et Pulmonés</i>	1,5	1,6	1,2
TUNICIERES	1,7	—	—
MOLLUSQUES :			
Céphalopodes	3,4	—	—
CRUSTACÉS :			
Décapodes.....	3,8	—	3,1
TRACHÉATES :			
Araignées	—	4,4	—
Insectes	—	5,2	—
POISSONS :			
Selaciens	4,7	—	—
AMPHIBES	—	11,0	—
REPTILES	11,0	—	9,8
OISEAUX	—	13,5	—
POISSONS :			
Téléostéens.....	16,2	—	11,0
MAMMIFÈRES	—	28,0	—
HOMME ...	—	32,5	—

(49) Cette influence du changement du milieu extérieur sur la pression colloïdo-osmotique du sang ressort déjà des résultats des expériences de courte durée, effectuées par KEYS et HILL [268]. Après 6 jours de vie dans l'eau douce, la pression colloïdo-osmotique du sérum de l'Anguille était, en effet, de 10 % inférieure à la valeur observée pendant la vie dans l'eau de mer; un séjour de 60 jours dans l'eau douce faisait même s'accroître cette différence à 20 %. L'expérience de courte durée, entreprise par l'homme, donne ainsi essentiellement le même résultat que l'évolution lente et spontanée.

Il va sans dire que cette relation entre l'organisation générale et la pression colloïdo-osmotique du milieu intérieur ne permet aucun jugement de valeur et que les comparaisons doivent, comme toujours, se borner à ce qui est comparable. Il serait ridicule de vouloir, par exemple, conclure des chiffres consignés dans ce tableau que les Téléostéens marins seraient des êtres plus différenciés que les Oiseaux, ou que l'organisation des Insectes serait inférieure à celle des Amphibies. Ici et là, il s'agit de membres terminaux de deux lignes d'évolution qui se sont depuis longtemps séparées l'une de l'autre. A l'intérieur des différentes branches de l'arbre généalogique cependant, la relation entre la pression colloïdo-osmotique et l'organisation générale est, jusqu'à présent, valable sans exception, ce qui n'exclut pas la possibilité d'une découverte ultérieure d'exceptions isolées. Car d'autres relations encore inconnues pourraient modifier celle qui, seule à l'heure actuelle, se dessine nettement.

3° Physiologie et pathologie expérimentales.

De nombreux auteurs ne se sont pas bornés à enregistrer les modifications spontanées de la pression colloïdo-osmotique du milieu intérieur, mais ont essayé d'élucider davantage son rôle éventuel dans le métabolisme de l'eau, en procédant à des expériences proprement dites, c'est-à-dire à des interventions actives dans les phénomènes vitaux. Il va sans dire que l'ensemble des résultats ainsi obtenus est très hétérogène. Les expériences, effectuées tantôt sur l'homme, tantôt sur l'animal, ont porté, en partie sur un seul organe ou sur une seule région de l'organisme, en partie sur la totalité du métabolisme de l'eau. Parmi les expérimentateurs, les uns sont intervenus dans un processus vital pour observer les modifications de la pression colloïdo-osmotique sanguine que cette intervention amène, les autres, au contraire, ont fait varier artificiellement la pression colloïdo-osmotique du sang pour enregistrer les symptômes qui s'ensuivent. La séparation de ces recherches de l'exposé de la pathologie spontanée et leur réunion dans un chapitre particulier se justifie,

malgré leur grande diversité, par le caractère expérimental qu'elles possèdent toutes.

a. — LE MÉTABOLISME GÉNÉRAL DE L'EAU:

*La diminution artificielle de la pression
colloïdo-osmotique sanguine.*

Parmi les tentatives d'une modification artificielle du métabolisme général de l'eau, les expériences entreprises dans le but de diminuer la pression colloïdo-osmotique sanguine occupent la première place.

*L'injection intraveineuse
de grandes quantités de liquide.*

Il n'est pas possible d'obtenir ce résultat par la seule injection intraveineuse de grandes quantités de liquide. L'introduction, dans la circulation d'un lapin, de 20 cm³ de sérum physiologique par kilogr., il est vrai, provoque une baisse importante de la pression colloïdo-osmotique, mais cet effet est très passager (ONOZAKI [444]). Et après l'injection intraveineuse, chez l'homme, de 200 cm³ d'eau distillée, la pression colloïdo-osmotique du sang subit des modifications très irrégulières qui ne vont que rarement dans le sens d'une baisse (P. MEYER [383]). Ainsi la dilution artificielle de la totalité des protéines sanguines en circulation étant impossible, la seule voie praticable pour amener une baisse durable de la pression colloïdo-osmotique sanguine reste l'extraction du corps d'une partie de ces protéines.

La diminution par saignée.

Théoriquement, le procédé le plus simple pour atteindre ce but est la saignée, unique ou répétée. Une seule hémorragie, il est vrai, n'amène pas d'œdème. D'après NAGAOKA [421], la diminution de la pression colloïdo-osmotique après une telle intervention est d'ailleurs très inférieure à celle du taux de l'hémoglobine et disparaît

plus vite que celle-ci ⁽⁵⁰⁾. Malgré la courte durée de la baisse post-hémorragique de la pression colloïdo-osmotique, HIROTA [235] a cru pouvoir tirer, de ses observations effectuées après une saignée unique, des conclusions sur le rôle de cette force dans le métabolisme de l'eau. Il a vu, chez le lapin, après une hémorragie importante, le volume du sang en circulation se rétablir très vite quand la chute de la tension artérielle avait été plus forte que celle de la pression colloïdo-osmotique. Dans le cas où celle-ci était, au contraire, tombée relativement plus bas que la tension artérielle, le système circulatoire se remplissait beaucoup plus lentement. La conclusion tirée par HIROTA de ces observations, à savoir que les échanges d'eau

(50) Mentionnons en marge quelques recherches sur l'anémie expérimentale qui n'ont pas de rapports immédiats avec le problème essentiel de cet exposé :

D'après HOITINK [236 a, 236 c], la pression colloïdo-osmotique du chien remonte, après une hémorragie abondante, assez souvent plus vite à la valeur normale que la protidémie. Cette augmentation de la pression colloïdo-osmotique spécifique ne s'expliquerait pas entièrement par les modifications du rapport des fractions protéiques; après extirpation de la rate, elle fait défaut, ce qui fait supposer HOITINK que cet organe exerce une influence, peut-être hormonale, sur la pression colloïdo-osmotique sanguine [236 b]. Si l'on substitue, au sang prélevé, du sérum physiologique, la protidémie et la pression colloïdo-osmotique remontent plus lentement que sans cette intervention, et l'ascension de la pression colloïdo-osmotique est le plus souvent parallèle à celle du taux des protéines. Si enfin le volume sanguin est rétabli par une solution de gomme arabique, la diminution de la protidémie subsiste longtemps, tandis que la pression colloïdo-osmotique s'accroît vite par le fait de cette injection.

NAGAOKA [423] a également suivi les variations de la pression colloïdo-osmotique après hémorragie et remplacement consécutif du sang par différents liquides, mais chez le lapin. Les résultats qu'il a obtenus après restitution du volume sanguin par du sérum physiologique, correspondent à ceux de HOITINK. Le rétablissement de ce volume par injection d'une solution de gomme arabique à 7 % n'avait cependant pas l'effet attendu : la pression colloïdo-osmotique, remontée par cette injection, diminuait à nouveau par la suite. Après la restitution du volume sanguin par une injection de sang citraté, au contraire, elle continuait à monter au-dessus de la valeur enregistrée à la fin de cette injection.

SAITO [512, 513] trouve que, dans l'anémie aiguë ou chronique du lapin, la pression colloïdo-osmotique du sang baisse plus que la protidémie; dans l'anémie provoquée par la phénylhydrazine, où celle-ci augmente, la pression colloïdo-osmotique subit néanmoins une diminution. Quant à la lymphe thoracique, sa teneur en protéines augmente dans l'anémie aiguë, mais diminue dans l'anémie chronique, tandis que la pression colloïdo-osmotique par gramme de protéines pour 100 tombe aussi bien dans l'une que dans l'autre. SAITO conclut de ces observations que la restitution de la pression colloïdo-osmotique sanguine se fait par voie lymphatique.

à travers les parois capillaires dépendraient du rapport de la pression colloïdo-osmotique et de la pression artérielle, ne peut être juste. Ces échanges ne pourraient, tout au plus, être réglés que par la pression colloïdo-osmotique d'une part et la pression capillaire de l'autre. On verra plus loin, il est vrai, que la pression capillaire diminue, elle aussi, après une hémorragie (voir page 121). Mais on verra aussi que rien n'autorise à considérer les variations de la pression capillaire comme proportionnelles à celles de la tension artérielle.

L'effet sur la pression colloïdo-osmotique sanguine des saignées quotidiennement répétées a fait l'objet de recherches de FISHBERG [159] et de JOHANSEN [260]. Dans ces expériences, effectuées sur le lapin et rapportées plus haut à l'occasion de la discussion du rôle des lipides dans la pression colloïdo-osmotique, celle-ci tombait, en effet, à des valeurs plus ou moins basses. Cependant, dans les observations de JOHANSEN, aucun œdème ne s'est produit, et la publication de FISHBERG ne comporte malheureusement aucune mention sur l'apparition éventuelle d'une hydropisie. De toute façon, la netteté des résultats de telles recherches est nécessairement amoindrie par la forte lipémie qui s'y produit régulièrement, et surtout par l'anémie qui doit rapidement, sinon mettre en péril la vie de l'animal, du moins provoquer des troubles dans la nutrition et le fonctionnement des tissus et des parois capillaires.

La diminution par plasmapharèse.

Ces inconvénients sont évités, ou du moins réduits dans une large mesure, par l'application de la « plasmapharèse ». Cette méthode de diminution artificielle de la protidémie, élaborée par ABEL, ROWNTREE et TURNER [2], a été appliquée pour la première fois aux problèmes du métabolisme de l'eau par LEITER [331-334]. Elle consiste essentiellement en des prises de sang répétées et en la réinjection des hématies suspendues dans du liquide de Ringer au lieu du plasma. Chez le chien, un tel traitement, pratiqué deux fois par jour et portant chaque fois sur environ 500 cm³ de sang, fait apparaître en quelques jours

des œdèmes et des épanchements dans les cavités séreuses, à condition que l'on introduise, en outre, tous les jours, des quantités élevées de sérum physiologique dans l'estomac ou dans les veines. Les hydropisies, dont la composition est tout à fait identique à celle de l'œdème néphrosique, deviennent manifestes lorsque la protidémie tombe au-dessous de 3 %, valeur que LEITER appelle « seuil critique » ⁽⁵¹⁾. Ces résultats ont été confirmés par tous les observateurs ultérieurs (BARKER et KIRK [42, 43], SHELBURNE et EGLOFF [539], DARROW, HOPPER et CARY [102], LEPORE [336], WEECH, SNELLING et GOETTSCH [587], KYLIN [307] et d'autres), et FAHR et KERKHOF [140, 141], en accélérant le rythme des interventions, ont même pu faire apparaître des œdèmes importants en un temps minimum de 18 heures ⁽⁵²⁾.

La diminution par le régime pauvre en protéines.

L'hypoprotidémie et l'apparition d'œdèmes peuvent aussi être provoquées par des méthodes moins brutales que la plasmapharèse, à savoir par l'administration prolongée d'un régime pauvre en protéines. Dans la cachexie par inanition de l'homme, les œdèmes commencent à apparaître quand la protidémie devient inférieure à 3 % (BRUCKMANN et PETERS [71]). Expérimentalement, de tels œdèmes ont été obtenus, chez le rat par KOHMANN [276] et FRISCH, MENDEL et PETERS [168], chez le chien par WEECH et LING [586], SHELBURNE et EGLOFF [539], PAGE, FARR et WEECH [451] et d'autres. Cependant, il n'est pas du tout sûr que dans ces états, l'œdème soit dû à l'hypoprotidémie;

(51) D'après WEECH, SNELLING et GOETTSCH [587], la rétention d'eau commence déjà en même temps que la baisse de la protidémie et augmente progressivement avec elle, pour devenir cliniquement évidente lors du franchissement du seuil critique.

(52) Ces expériences de FAHR et KERKHOF [140] invalident une objection que l'on pourrait être tenté de faire en s'appuyant sur les observations de BARKER et KIRK [42, 43] qui ont vu se développer, chez les chiens soumis à la plasmapharèse, des lésions rénales. Bien que le contre-argument de LEITER [334], à savoir qu'il s'agirait de lésions spontanées qui s'observeraient souvent chez le chien, n'ait pas beaucoup de poids, il est évident que l'œdème obtenu par FAHR et KERKHOF ne peut être dû à un tel trouble rénal. Une autre question est de savoir si les observations de BARKER et KIRK ne révèlent pas une altération immédiate, non seulement du rein, mais des tissus en général, par la plasmapharèse.

il est, a priori, plus probable que l'un et l'autre se ramènent à une cause commune, à savoir aux troubles du métabolisme des tissus que la mauvaise nutrition de ceux-ci doit nécessairement entraîner. L'observation, de WERCH, SNELLING et GOETTSCHE [587], d'un seuil critique de la protidémie plus élevé pour l'œdème dû au régime pauvre en protéines que pour l'œdème engendré par plasmapharèse parle assez en faveur de cette opinion ⁽⁵³⁾.

Le problème du mécanisme de la plasmapharèse.

Pour les expériences dans lesquelles l'œdème a été provoqué par plasmapharèse, il se pose une autre question : Le contact avec un sang appauvri en protéines, ne modifie-t-il pas la perméabilité des parois capillaires ? C'est surtout au sujet de la plasmapharèse rapide que cette objection paraît justifiée. Après plasmapharèse aiguë, en effet, l'œdème contient considérablement plus de protéines que pendant la plasmapharèse chronique (FIELD et DRINKER [152]). WHIPPLE, SMITH et BELT [598] ont provoqué, par plasmapharèse très rapide, des chocs souvent mortels qu'ils attribuent à la lésion des tissus. CONKLIN [96] a trouvé que l'irrigation avec du liquide de Ringer rend les capillaires de la grenouille plus perméables aux colloïdes. Et d'après DRINKER [115], la perfusion des vaisseaux mésentériques de cet animal avec une solution de gomme arabique ne peut empêcher la formation d'un œdème, tandis que celui-ci n'apparaît pas si le liquide de perfusion contient 15 à 20 % de sérum de cheval ⁽⁵⁴⁾.

⁽⁵³⁾ Chez les vertébrés inférieurs, la chute de la pression colloïdo-osmotique pendant l'inanition prolongée peut atteindre des degrés considérables. Chez la Tortue *Malacoclemmys geographica* (CAMPBELL et TURNER [80, 80 a]), chez l'Anguille (KEYS et HILL [268]) et chez un certain nombre de Téléostéens marins (TURNER [573 b]), on a vu, dans ces conditions, la pression colloïdo-osmotique du sang tomber jusqu'à 40 % environ de sa valeur normale. Jamais cependant, cela mérite d'être souligné dès à présent, on n'a pu enregistrer, dans ces expériences, la moindre trace d'hydropisie, non plus d'ailleurs que chez les Téléostéens dulcicoles chez lesquels TURNER a provoqué des baisses très importantes de la pression colloïdo-osmotique par hémorragies répétées.

⁽⁵⁴⁾ Ces objections concernent évidemment beaucoup moins les résultats obtenus par plasmapharèse chronique, c'est-à-dire par diminution lente et progressive de la protidémie. Mais dans les expériences de ce genre, l'œdème pourrait, tout comme celui provoqué par un régime pauvre en protéines, être dû, au moins en partie, au trouble de la nutrition des tissus.

L'action de la gomme arabique dans la plasmapharèse.

Il ne semble néanmoins pas que la nature chimique des colloïdes circulant dans les vaisseaux joue un rôle prépondérant dans la plasmapharèse aiguë effectuée sur l'animal à sang chaud ⁽⁵⁵⁾. Dans les expériences de FAHR et KERKHOF [140] sur le chien, il ne se produisait pas d'œdème ou presque, si les hématies réinjectées étaient suspendues, non pas dans du liquide de Ringer, mais dans une solution de gomme arabique pour empêcher la pression colloïdo-osmotique de tomber au-dessous de 20 %_m d'eau. STANBURY, WARWEG et AMBERSON [25, 548] ont même réussi à remplacer, chez le chien et chez le chat, la totalité du sang circulant par une suspension d'hématies dans de la gomme arabique à 6 %. Bien que dans ces expériences, il ne soit resté que 0,05 à 0,15 gr. de protéines pour 100 cm³ de liquide sanguin en circulation, il ne s'est jamais produit ni chute de la tension artérielle ni choc. Chez le chat, il n'y avait jamais apparition d'œdème, chez le chien rarement, et seulement après quelques jours. Les protéines sériques se reforment intégralement, chez le chat en 100 heures environ, chez le chien en 200 à 250 heures, sans qu'il y ait une modification notable du rapport sérumalbumine/globuline. Les animaux survivent à cette intervention et en supportent même la répétition après quelques semaines. Les auteurs tirent de ces observations des conclusions de différents ordres : d'une part, il doit y avoir, d'après eux, dans l'organisme, des réserves de protéines, et ils croient, d'autre part, que le rôle de celles-ci dans le sang est purement physique.

(55) La contradiction apparente entre les résultats de DRINKER et ceux obtenus par plasmapharèse avec gomme arabique disparaît peut-être si l'on tient compte des observations de WENT [597]. Cet auteur a vu le cœur isolé du chat, irrigué par une solution de gomme arabique, s'arrêter après quelques minutes pour recommencer à battre lors du remplacement de la gomme arabique par le liquide de Ringer exempt de ce colloïde. Si, au contraire, la solution de gomme arabique contient une suspension d'hématies, l'action du cœur n'est pas entravée. D'après WENT, cette observation s'explique par la présence, dans la gomme arabique, de corps azotés dont l'action ressemble à celle de l'histamine. Dans la suspension d'hématies, ces corps sont rendus inefficaces par adsorption à celles-ci. Or, DRINKER a employé, pour la perfusion des vaisseaux de la grenouille, de simples solutions de gomme arabique, tandis que dans la plasmapharèse, celles-ci servent de liquide de suspension aux globules réinjectés.

L'action du sel dans la plasmapharèse.

Le problème n'est pourtant pas aussi simple que ces résultats pourraient le faire paraître de prime abord. Pour que la plasmapharèse ne soit pas suivie de l'apparition d'œdème, il n'est même pas nécessaire de remplacer le plasma sanguin par une solution de gomme arabique. Si, dans les expériences avec réinjection des hématies en suspension dans le liquide de Ringer, on n'introduit pas en même temps dans l'organisme des animaux, soit par l'estomac, soit par les veines, de grandes quantités de chlorure de sodium, il ne se produit ni rétention d'eau ni formation d'œdème. Cette observation importante a été faite par de nombreux observateurs (FAHR, KERKHOF et GIERE [142], KYLIN [307], SHELBURNE et EGLOFF [539], WEECH et collaborateurs [587]). Elle oblige à admettre que la diminution de la pression colloïdo-osmotique par plasmapharèse amène, non pas l'apparition de l'œdème, mais seulement une tendance à sa formation.

*L'augmentation artificielle de la pression
colloïdo-osmotique sanguine.*

Il est plus difficile de produire une augmentation brusque qu'une diminution de la pression colloïdo-osmotique du sang par des interventions qui ne provoquent pas en même temps d'autres modifications immédiates. L'abstinence complète et prolongée de boisson (UNDERHILL et ROTH [574], KEITH [264] et d'autres), les vomissements (GAMBLE et ROSS [178], P. MEYER [379]) ou la soustraction répétée de suc gastrique ou intestinal (HERRIN [227]) et enfin l'application de certains diurétiques (voir plus loin, page 142) amènent, il est vrai, une augmentation de la protidémie et de la pression colloïdo-osmotique, mais en même temps une déshydratation générale. Dans tous ces cas, il est presque impossible de distinguer si les modifications observées concernent primitivement le sang ou les tissus ou enfin les deux à la fois.

L'augmentation par transfusion sanguine.

ONOZAKI [444] a constaté que la transfusion sanguine pratiquée sur un animal normal détermine une forte augmentation passagère de la pression colloïdo-osmotique. Il serait donc peut-être possible d'obtenir des accroissements importants et prolongés de cette force par l'injection intraveineuse répétée de sérum homologue, soit à sa concentration native, soit concentré davantage par ultrafiltration. Jusqu'à présent, cette voie n'a été empruntée que pour ramener vers la valeur normale la pression colloïdo-osmotique abaissée par des processus pathologiques. LANDIS et LEOPOLD [330] ont pu obtenir, par des transfusions sanguines, l'élimination d'un œdème dans la cachexie par inanition, et KYLIN [305, 311] a vu disparaître, après une telle intervention, un œdème néphrosique.

L'application d'un régime très riche en protéines ne paraît avoir d'effet ni sur la protidémie normale ni dans les cas où celle-ci est abaissée par des processus pathologiques (FAHR et SWANSON [143], KYLIN [297, 311]).

L'augmentation par injection de colloïdes étrangers à l'organisme.

Il ne reste donc, pour essayer d'obtenir des augmentations directes et importantes de la pression colloïdo-osmotique sanguine, que l'introduction dans la circulation de colloïdes étrangers à l'organisme. D'après les expériences sur la plasmapharèse, il est évident qu'une telle intervention doit être efficace dans les cas où la pression colloïdo-osmotique est anormalement basse. Ce procédé a été appliqué pour la première fois par LICHTWITZ [340-342] dans un cas de néphrose avec hydropisie extrême qui avait résisté à tout autre moyen thérapeutique ⁽⁵⁶⁾. LICHTWITZ

⁽⁵⁶⁾ L'injection de solutions de gomme arabique à 6 %, dont la pression colloïdo-osmotique est approximativement égale à celle du sang, a été recommandée, pendant la grande guerre, par BAYLISS [45, 46], pour remplir le système circulatoire dans le choc traumatique ou après hémorragie grave. Depuis lors, cet usage de la gomme arabique s'est répandu et a fait l'objet de nombreuses publications. Dans le présent exposé, on n'entrera pas dans cette question qui dépasse son cadre et n'est pas en relation immédiate avec son sujet.

injecta dans la veine du malade une solution concentrée de gomme arabique et vit disparaître promptement l'œdème. La viscosité du sérum étant sensiblement accrue après l'intervention, LICHTWITZ suppose que la pression colloïdo-osmotique, qu'il n'a pas mesurée, aura probablement subi la même modification. Ce traitement a été appliqué, depuis lors, par d'autres auteurs également (HARTMANN, SENN, NELSON et PERLEY [218], DICK, WARWEG et ANDERSCH [109]), et FAHR et KERKHOF [141] qui l'ont contrôlé par des mesures de la pression colloïdo-osmotique, indiquent que, aussi bien chez les chiens rendus œdémateux par plasmapharèse que chez les malades hydropisiques, la rétention d'eau régresse dès que cette force monte au-dessus du seuil critique de 20 % d'eau.

Chez l'animal normal, cependant, l'injection intraveineuse de solutions concentrées de colloïdes lyophiles n'a pas l'effet que l'on serait tenté de présumer d'après ces observations. CZERNY [101] qui était le premier à essayer de rendre plus « épais » le sang normal par l'injection de solutions concentrées de gomme arabique ou de gélatine, obtenait, non pas le résultat attendu, mais au contraire une forte hydrémie. Cette observation a été confirmée par NONNENBRUCH [434] et par PUGLIESE [479] qui ont également constaté, après de telles injections, des diminutions importantes du nombre d'hématies par mm^3 et du résidu sec du sang. La pression colloïdo-osmotique normale ne peut, en effet, être relevée par cette intervention. ONOZAKI et SANADA [446], il est vrai, prétendent que chez le lapin, l'injection de gomme arabique à 6 ou à 12 % entraîne une hausse de la pression colloïdo-osmotique qui durerait environ 3 heures, et FUKUHARA et HIRATSUKA [177] auraient pu confirmer cette observation. L'augmentation serait d'ailleurs due, non pas à la seule pression colloïdo-osmotique de la gomme arabique injectée, mais au passage, des dépôts dans la circulation, de protéines à petites molécules (ce qui paraît en contradiction avec les observations de NAGAOKA [423], mentionnées dans l'annotation à la page 108). D'autres auteurs cependant ont obtenu des résultats bien différents. Chez le chien, l'injection intraveineuse d'une quantité correspondant au dixième

environ du volume du plasma en circulation, d'une solution d'arabinate de sodium à 30 % (P. MEYER [395]) ou de gomme arabique à 10 % (Kiss [273]) provoque, après une augmentation d'une durée de quelques minutes et d'une intensité très inférieure à la valeur théorique (c'est-

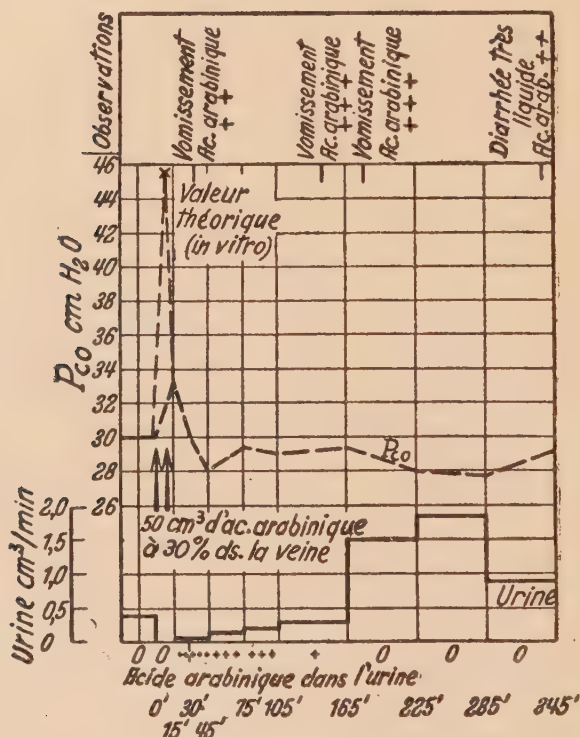


FIGURE 18. — Les variations de la pression colloïdo-osmotique du sang et de la diurèse après l'injection intraveineuse d'une solution concentrée d'arabinate de sodium chez le chien [385].

à-dire à celle que l'on mesure après le mélange *in vitro* de proportions analogues de sérum et de solution colloïdale), une diminution de la pression colloïdo-osmotique, qui ne retourne à la valeur de départ qu'après 20 à 24 heures. Abstraction faite de l'augmentation au cours des premières minutes, la protidémie montre les mêmes variations que la pression colloïdo-osmotique, et le rapport des

fractions protéiques ne subit aucune modification notable (Kiss).

En ce qui concerne les symptômes cliniques de cette intervention, les indications des auteurs sont divergentes, ce qui provient sans aucun doute des conditions expérimentales. Dans les expériences de P. MEYER [385], la peau des animaux devenait rapidement sèche et flasque, comme fanée. La diurèse cessait tout à fait pour une heure environ : ensuite elle reprenait, d'abord lentement, pour devenir très abondante après 3 à 4 heures. Dans les premières petites quantités d'urine, il y avait beaucoup d'acide arabinique, tandis que les portions suivantes en étaient libres. Pendant le stade oligurique, les chiens vomissaient presque toujours à plusieurs reprises un suc gastrique très liquide⁽⁵⁷⁾. Après 5 à 6 heures, il se produisait régulièrement des diarrhées violentes. Les évacuations gastriques et intestinales contenaient beaucoup d'acide arabinique.

De ces observations, P. MEYER a tiré les conclusions suivantes : L'augmentation artificielle de la pression colloïdo-osmotique sanguine déclenche immédiatement une réaction énergique des tissus qui abandonnent au sang de l'eau en quantité supérieure à ce qu'il faudrait pour ramener la pression colloïdo-osmotique à la valeur de départ⁽⁵⁸⁾. Le colloïde étranger à l'organisme est ensuite éliminé; cela se fait — comme FUJITANI [171] et PUGLIESE [479] l'ont déjà constaté antérieurement — pour la moindre part seulement par le rein; la plus grande part du colloïde est secrétée, avec beaucoup d'eau, dans le tube gastro-intestinal. Cette eau est finalement réabsorbée dans l'intestin et produit une forte diurèse hydrique.

Contre cette interprétation, Kiss [273] a soulevé des objections. Dans ses expériences, les animaux ne montraient ni vomissements ni diarrhée, et la diurèse commençait immédiatement après l'injection. Cette constatation et l'impossibilité de provoquer une diurèse par l'introduction dans l'estomac d'une solution concentrée de gomme arabique, lui paraissent parler contre le mécanisme envisagé par P. MEYER et pour un déclenchement direct de la diurèse par l'hydrémie consécutive à l'injection intraveineuse de la gomme arabique. En ce qui concerne le deuxième argument de Kiss, on doit remarquer que l'introduction dans l'estomac d'une solution concentrée de gomme arabique ne peut logiquement avoir les mêmes effets que la sécrétion d'une solution très étendue de ce corps dans le canal gastro-intestinal. Son premier argument, l'absence de vomissements

(57) Ces vomissements sont un symptôme du choc provoqué, très probablement, non pas par la nature chimique du colloïde injecté, mais par la surface énorme de ses particules. Ces observations et des incidents analogues après l'injection de gomme arabique en solution concentrée chez l'homme (AUSTIN et MCGUINNESS [32]) suggèrent la plus grande prudence dans l'application thérapeutique de cette intervention.

(58) D'après KISS, les muscles perdent 20 à 25 % de leur eau pendant les deux premières heures après l'injection.

et de diarrhée et l'apparition immédiate de la diurèse, appelle les constatations suivantes : Tandis que P. MEYER avait employé l'arabinate de sodium, Kiss s'est servi de la gomme arabique (= arabinate de calcium), dont l'activité osmotique est moins forte, en quantité trois fois moins élevée, et il a pratiqué l'injection très lentement. Six de ses dix-huit chiens ont néanmoins souffert de vomissements et de diarrhées. Or, ces observations, les seules qui correspondent à celles de P. MEYER, ont été supprimées purement et simplement dans la publication de Kiss. Les divergences entre les résultats et les interprétations des deux auteurs paraissent donc se ramener à des différences de technique expérimentale ⁽⁵⁹⁾.

Ces expériences montrent, en tout cas, qu'il n'est pas possible d'amener une augmentation brusque et prolongée de la pression colloïdo-osmotique sanguine par l'injection intraveineuse de solutions concentrées d'un colloïde étranger à l'organisme. Si l'on pratique quotidiennement de telles injections (Kiss [273]), il se développe un syndrome semblable au diabète insipide : la diurèse très abondante amène une forte exsiccose avec chute du poids, bien que les animaux boivent beaucoup. Après 10 à 15 jours, on constate une augmentation sensible de la pression colloïdo-osmotique sanguine, qui n'est cependant qu'une expression de l'exsiccation générale.

b. — LE MÉTABOLISME LOCAL DE L'EAU.

Les tissus en général.

Le rôle de la pression capillaire.

Parmi les recherches concernant le métabolisme local de l'eau, on doit assigner une large place aux expériences de LANDIS [320-326], déjà brièvement mentionnées dans le chapitre sur la pathologie humaine. Avec une technique extrêmement minutieuse, LANDIS a mesuré les pressions hydrostatiques aux différents niveaux des capillaires de plusieurs espèces et observé les modifications des

(59) C'est ainsi que s'expliquent peut-être aussi les contradictions apparentes entre les résultats de différents observateurs antérieurs du flux lymphatique et de la diurèse après injection de gomme arabique. D'après D'ERRICO [139], par exemple, cette intervention provoque une augmentation du flux lymphatique, que SPIRO [546] et PUGLIESE [479] n'ont cependant pu constater. D'après PUGLIESE et KNOWLTON [275], elle ferait diminuer la diurèse, tandis que d'après SPIRO, celle-ci augmenterait souvent.

échanges de liquide à travers leurs parois, provoquées par des variations de cette pression ou par des altérations de ces parois. Des nombreux détails de ces recherches, on ne peut retenir et résumer ici que ceux qui intéressent immédiatement le problème du rôle régulateur de la pression colloïdo-osmotique.

Valeurs normales et variations spontanées.

C'est d'abord, en ce qui concerne l'interdépendance des pressions hydrostatiques aux différents niveaux du système circulatoire, la confirmation, importante pour la pathologie humaine (voir page 68), de la conclusion de BAYLISS et STARLING [47], KROGH [281] et d'autres, que la pression capillaire est indépendante de la pression artérielle, et la constatation qu'une modification de la pression veineuse locale s'accompagne d'une variation correspondante de la pression capillaire, ce qui donne une justification à certaines expériences effectuées sur l'homme et rapportées plus loin. C'est ensuite l'observation que la chute de la pression du niveau artériel à la valeur mesurée dans la veine ne se produit pas seulement dans l'artériole, mais se poursuit aussi sur toute la longueur de l'anse capillaire, ce qui est en contradiction avec l'opinion de KROGH [281]. Les pressions mesurées par LANDIS dans les branches artérielle et veineuse de l'anse capillaire chez les différentes espèces sont réunies et confrontées aux pressions colloïdo-osmotiques respectives dans le tableau ci-après.

Ce tableau montre que la pression colloïdo-osmotique tient, en effet, approximativement le milieu entre les pressions moyennes dans les deux branches du capillaire, ce qui est conforme au mécanisme envisagé par SCHADE [517, 519]. Cependant, comme LANDIS le souligne lui-même, la pression capillaire est extrêmement variable; elle peut changer dans le même capillaire d'un moment à l'autre et être différente dans deux capillaires voisins et issus de la même artériole. Des valeurs extrêmes consignées sur le tableau, il résulte que la pression capillaire normale peut, sur toute la longueur du capillaire, être

Espèce et endroit de mesure, état du tissu	P _{co} cm H ₂ O	Pression hydrostatique cm H ₂ O					
		Branche artérielle			Branche veineuse		
		Moyenne	Maximum	Minimum	Moyenne	Maximum	Minimum
Grenouille	6,8 - 13,4						
Mésentère, normal...		14,4	22,0	5,0	10,1	18,0	6,7
— hyperémie.		19,5	26,5	14,0	16,5	17,5	15,0
Muscle, normal...		14,9	18,0	11,0	9,5	12,7	7,0
— hyperémie.		20,1	26,0	17,0	16,0	17,5	12,0
Rat	22,0 - 29,0						
Mésentère, normal...		30,0	34,0	22,0	17,0	20,0	15,0
Cobaye	22,5 - 28,0						
Mésentère, normal...		38,5	49,0	34,0	17,0	19,5	13,0
Homme	30,0 - 40,5						
Peau (*) normale...		43,5	65,0	28,6	16,5	24,5	8,0
— hyperémie.		—	93,0	71,0	—	66,5	54,5

(*) Main, au niveau du cœur.

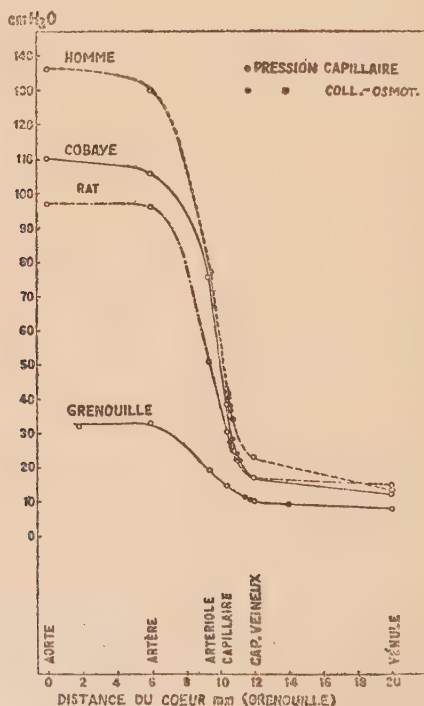


FIGURE 19. — Schéma des relations entre la pression colloïdo-osmotique du sang et la pression hydrostatique dans les différentes parties du système vasculaire chez la grenouille, le rat, le cobaye et l'homme. (LANDIS [327]).

supérieure à la pression colloïdo-osmotique à un moment donné, et inférieure à un autre. Ces variations deviennent particulièrement importantes dans les grands organismes, tels que celui de l'homme, où la pression capillaire montre des relations très nettes avec le niveau du capillaire en question par rapport à celui du cœur. Ainsi, dans une main tenue à 30 %_m au-dessus du cœur, la pression capillaire est inférieure à la pression colloïdo-osmotique dès le début du capillaire : dans la main tenu à 40 %_m au-dessous du cœur, au contraire, elle y devient supérieure même dans la veinule. Des lésions du tissu voisin, l'histamine, la chaleur et l'hyperémie réactive après l'influence du froid augmentent la pression capillaire, qui diminue après une hémorragie et au début de l'application de basses températures. LANDIS remarque lui-même que, par conséquent, la pression dans chaque capillaire dépend, du tonus artériel, de la vitesse du courant, de la pression veineuse, de la position, de la température et d'une multitude de facteurs non encore étudiés, tandis que la pression colloïdo-osmotique est la même ou presque à tous les points du système circulatoire.

Modifications par intervention directe.

Les variations de la pression capillaire paraissent, toutes choses égales d'ailleurs, produire des mouvements correspondant à travers la paroi capillaire. Par ponction directe, ces mouvements n'ont été analysés, jusqu'à présent, que dans le mésentère de la grenouille. LANDIS [321] trouve qu'à ce niveau, les échanges de liquide sont directement proportionnels à la pression appliquée : l'équilibre qui existe à une pression de 11,5 %_m d'eau, est troublé par l'augmentation ou la diminution de celle-ci, de sorte qu'à une variation de 5 %_m d'eau, il correspond un passage d'environ 0,03 μ^3 de liquide par μ^2 de paroi et seconde.

Modifications par intervention indirecte.

Chez l'homoïotherme, de telle mesures directes n'ont pas été effectuées, mais les résultats obtenus par d'autres interventions qui entraînent des variations de la pression

capillaire, paraissent parler pour l'existence de situations comparables. Chez le chien, ADOLPH, GERBASI et LEPORE [20] ont observé, après une hémorragie assez forte pour faire baisser théoriquement la pression capillaire de 28 %_m d'eau, une entrée dans la circulation de 0,25 cm³ de liquide tissulaire par kilogr. et par minute.

On a vu que, d'après LANDIS, la pression hydrostatique dans les capillaires dépend, dans une certaine mesure, de la pression veineuse locale. Si pendant la perfusion de l'extrémité isolée du chien avec du sang défibriné, la pression veineuse monte au-dessus de 10 %_m de mercure, il se forme un œdème, qui n'apparaît pas aux pressions inférieures à cette valeur, bien qu'une petite quantité de liquide quitte la circulation même dans ces conditions (BORNSTEIN et BUDELMANN [64]). Cet effet de la congestion veineuse d'une extrémité peut d'ailleurs être démontré chez l'homme, aussi bien chez le sujet normal (MENDE [374], KROGH [281], DRURY et JONES [120], LANDIS, JONAS, ANGEVINE et ERB [329] et d'autres) que chez le malade atteint d'affections rénales ou cardiaques (VANGURA [575], FIESINGER, SANDOR et OLIVIER [154]).

Chez le sujet normal, le flux de liquide vers les tissus se produit déjà lorsque la pression veineuse de l'extrémité inférieure croît au cours d'une station debout prolongée. Dans ces conditions, le volume de la jambe augmente, et, dans la circulation générale, la protidémie s'élève (THOMPSON, THOMPSON et DAILEY [562], WATERFIELD [583, 584]) et la pression colloïdo-osmotique monte, parfois de plus de 10 %_m d'eau (NI et REHBERG [428]). Ces modifications sont particulièrement sensibles dans les veines de la jambe, où la pression colloïdo-osmotique peut s'accroître de plus de 60 % (YOUMANS, WELLS, DONLEY et MILLER [610], YOUMANS, AKEROYD et FRANK [608], WELLS, MILLER et YOUMANS [594]). KROGH, LANDIS et TURNER [282] et plus tard LANDIS et GIBBON [328] ont essayé de préciser quantitativement les relations entre la pression veineuse, la pression colloïdo-osmotique et les mouvements de liquide dans le bras de l'homme. D'après ces auteurs, l'augmentation de la pression veineuse au-dessus d'une « marge de sécurité » de 15 %_m et jusqu'à la limite supé-

rieure de 80 %_m d'eau, fait sortir des vaisseaux une quantité de liquide proportionnelle à cette augmentation et se chiffrent à 0,0023 - 0,0033 cm³ par %_m d'eau, minute et 100 cm³ du volume du bras. D'autre part, lorsque la pression colloïdo-osmotique du sang s'élève, par exemple à la suite d'une station debout prolongée, chaque augmentation de cette force de 1 %_m d'eau fait passer, des tissus dans la circulation, 0,0027 - 0,0045 cm³ de liquide par minute et 100 cm³ du bras.

On doit cependant souligner que les relations entre pression colloïdo-osmotique, pression veineuse et mouvements de liquide à travers les parois capillaires sont moins quantitatives que ces chiffres pourraient le faire croire. Au cours de la congestion veineuse, la vitesse de « filtration » de liquide décroît déjà après quelques minutes (DRURY et JONES [120]) et tombe à zéro, aux pressions veineuses modérées, après environ une demi-heure (LANDIS et GIBBON [328]). Dans la station debout, le volume du pied cesse d'augmenter après 20 à 80 minutes.

Le rôle de la pression tissulaire.

Pour expliquer ces dernières observations, on a fait intervenir la pression tissulaire, et MEYER et HOLLAND [377], WEECH, SNELLING et GOETTSCH [587], LANDIS [327] ont proposé des équations illustrant les rapports entre la pression tissulaire, la pression colloïdo-osmotique et la pression capillaire. D'après LANDIS, on aurait :

$$P_o - P_t = P_{cos} - P_{cot}$$

où P_c , P_t , P_{cos} et P_{cot} sont respectivement les pressions capillaire et tissulaire et les pressions colloïdo-osmotiques du sang et du liquide tissulaire. Cependant, il n'existe encore aucune méthode précise pour mesurer la pression tissulaire; jusqu'à présent, les essais de sa détermination par voie directe ou indirecte (LANDERER [319], GILDEMEISTER et HOFFMANN [186], SCHADE [520], KUNDE [284], MEYER et HOLLAND [377], LANDIS [327] et d'autres) ont donné des résultats les plus disparates. D'après les mesures directes qui inspirent le plus de confiance, celles de MEYER et HOLLAND [377], la pression tissulaire serait, dans la

peau de l'homme, de 5,5 à 8,5 ‰, dans le tissu sous-cutané, de 2,0 à 4,0 ‰ d'eau. Utilisant les valeurs moyennes que LANDIS a trouvées pour la pression capillaire de l'homme, ces auteurs calculent que, dans la branche artérielle du capillaire, celle-ci est supérieure de 50 ‰ environ à la somme de pression colloïdo-osmotique effective et pression tissulaire, tandis que dans la branche veineuse, elle y serait inférieure d'à peu près 20 ‰ d'eau. Cependant, d'après les mêmes auteurs, la pression tissulaire est indépendante de la situation du tissu en question par rapport au cœur. A partir d'un certain niveau au-dessous de cet organe, elle doit donc être insuffisante pour tenir l'équilibre à la différence entre la pression hydrostatique même dans le veinule et la pression colloïdo-osmotique effective du sang. En outre, d'après WELLS, MILLER et YOUMANS [594], pendant la congestion veineuse de la jambe, la pression dans les tissus cutané et sous-cutané n'augmente pas du tout, tandis que celle que l'on mesure dans la musculature s'accroît fortement. Ces auteurs en concluent que la « filtration » se fait seulement dans les muscles et non pas dans la peau, ce qui est contraire à toute observation clinique. HOLLAND et MEYER [237] n'ont d'ailleurs pas réussi à trouver une augmentation de la pression sous-cutanée pendant l'existence d'un œdème, bien que l'élasticité de la peau œdémateuse ne se distingue pas de celle de la peau normale (BÖNNINGER [61]) et que, par conséquent, la pression doive théoriquement croître avec la quantité du liquide accumulé.

La perméabilité des parois capillaires aux protéines.

Ce qui, dans l'équation de LANDIS, tient la balance à la différence entre la pression capillaire et la pression tissulaire, c'est la pression colloïdo-osmotique « effective », c'est-à-dire la différence entre les pressions colloïdo-osmotiques du sang et du liquide tissulaire. Avec cette pression colloïdo-osmotique tissulaire, une nouvelle inconnue entre en jeu, parce que, la quantité de liquide dans les tissus normaux étant trop petite pour être récoltée, celui-ci n'a pas encore été analysé. Sa pression colloïdo-osmotique dépendra évidemment de sa teneur en protéines et, par

conséquent, de la perméabilité des parois capillaires à celles-ci. On touche ici à un point capital de tout le problème du rôle de la pression colloïdo-osmotique sanguine dans le métabolisme de l'eau : plus les capillaires sont perméables aux protéines, plus les pressions colloïdo-osmotiques que l'on mesure *in vitro* doivent s'éloigner de la fraction efficace dans l'organisme. Or, à la suite des travaux de CHURCHILL, NAKAZAWA et DRINKER [87] et de CONKLIN [96, 97], on ne peut plus douter que chez la grenouille, au moins, les capillaires sous-cutanés et cutanés laissent passer les protéines en grande quantité et dans les deux sens. Il reste à savoir s'il en est de même chez les homoïothermes. DRINKER et FIELD [146, 150] répondent par l'affirmative. D'après eux, les protéines que l'on trouve dans la lymphe à des concentrations relativement élevées et variant avec la protidémie, doivent provenir du sang et avoir traversé la paroi capillaire pour arriver dans les vaisseaux lymphatiques. En effet, le sérum de cheval injecté dans la veine d'un chien peut être découvert sérologiquement dans la lymphe cervicale déjà après une heure [150]. D'autre part, lorsque la protidémie et la tension capillaire sont abaissées par plasmapharèse, des protéines étrangères, injectées sous la peau, parviennent rapidement dans la circulation sanguine même quand la voie lymphatique est interrompue [151, 152]. Pour DRINKER et FIELD, la composition de la lymphe est très probablement identique à celle du liquide tissulaire normal. Ils supposent « que le filtrat des capillaires sanguins dans les espaces tissulaires contient de l'eau, des sels et du sucre dans les concentrations trouvées dans le sang, et de la sérumglobuline, de la sérumalbumine et du fibrinogène en concentrations basses, probablement plus basses que celles du liquide tissulaire et de la lymphe; que l'eau et les sels sont réabsorbés par les vaisseaux sanguins, et que les protéines entrent dans les vaisseaux lymphatiques avec de l'eau et des sels à la concentration qui existe dans le liquide tissulaire » ⁽⁶⁰⁾. S'il en est vraiment ainsi et si,

(60) « ...that the filtrate from the blood capillaries to the tissue spaces contains water, salts and sugar in the concentrations found in the blood, together with serum globulin, serum albumin and fibrinogen in low concentration, lower probably than that of tissue fluid and lymph; that

d'autre part, les pressions mesurées par LANDIS [327] dans les capillaires des différents mammifères sont justes, il est évident que la conception d'un équilibre entre ces pressions et la pression colloïdo-osmotique effective devient insoutenable, étant donné les pressions colloïdo-osmotiques élevées de la lymphe que FIELD, LEIGH, HEIM et DRINKER [153] ont mesurées.

LANDIS [327] conteste pourtant le droit de généraliser les résultats concernant les vaisseaux cutanés et sous-cutanés de la grenouille qui, d'après lui, formeraient une exception ⁽⁶¹⁾. De ses mesures personnelles, effectuées par ponction directe, il conclut que déjà les capillaires mésentériques de ce même animal sont pratiquement imperméables aux protéines, et il rappelle que d'après FREUND [166], les capillaires du muscle de la grenouille le sont également dans les conditions normales. En ce qui concerne les mammifères, la plupart des auteurs qui ont comparé les augmentations de la protidémie et du nombre ou du volume des hématies pendant la congestion veineuse d'un membre ou après station debout prolongée, en arrivent à la conclusion que le liquide qui, dans ces conditions, passe à travers les parois capillaires est pratiquement libre de protéines (YAMAGUCHI [605], THOMPSON, THOMPSON et DAILEY [562] et d'autres). WATERFIELD [583], il est

water and salts are reabsorbed by the blood vessels and the protein enters the lymphatics together with water and salts in the concentration existing in the tissue fluid at the moment of lymphatic entrance ». (DRINKER et FIELD [116], p. 36). Il est intéressant de noter qu'à l'exception des protéines et des substances liées à celles-ci, les constituants de la lymphe s'y trouvent en effet, approximativement aux mêmes concentrations que dans le plasma sanguin (HEIM [222]) et que les modifications des taux sanguins de ces constituants se reflètent très rapidement dans la lymphe (HEIM et BERG [223]).

⁽⁶¹⁾ LANDIS [327] admet que sur toute la longueur des capillaires cutanés de la grenouille, il passe du liquide et des protéines hors de la circulation et qu'il ne s'y produit aucune réabsorption. Il explique cette exception par les conditions particulières de la circulation lymphatique chez cet animal. ISAYAMA [245] et ITO [246] ont, en effet, constaté, par résection ou cautérisation des cœurs lymphatiques, que chez la grenouille, la quantité de lymphe sous-cutanée produite en 24 heures est équivalente à 50 fois le volume du sang en circulation, et CONKLIN [96] a vu, après avoir paralysé ces organes par curarisation, se produire, en 6 heures, un fort œdème et une augmentation du poids, allant jusqu'à 32 %. D'après LANDIS [327], l'existence de capillaires cutanés très perméables aux protéines et de cœurs lymphatiques assurant une circulation très rapide de la lymphe, constitue un mécanisme particulier aux amphibiens.

vrai, croit que ces parois ne retiennent que la sérunglobuline, tandis que la sérumalbumine les traverse. Et de la comparaison des modifications que le taux d'hémoglobine et la pression colloïdo-osmotique subissent après un effort musculaire, KEYS et TAYLOR [270] concluent également qu'une quantité appréciable de protéines peut s'échapper de la circulation par cette voie. LANDIS, JONAS, ANGEVINE et ERB [329] ont effectué des expériences avec congestion veineuse, en appliquant des pressions échelonnées, et constaté qu'à une pression de 80 mm de mercure, il sort, des vaisseaux de l'avant-bras, des quantités considérables de protéines. Aux pressions inférieures à cette valeur, cependant, les parois capillaires leur paraissent relativement imperméables aux protéines. Ils indiquent que le liquide sortant des capillaires, dont la teneur en protéines est d'environ 1,5 pour 100 à la pression de 80 mm , n'en contient en moyenne que 0,3 gramme pour cent à une pression de 60 mm de mercure. Enfin, comme on l'a vu dans un chapitre antérieur, le liquide œdémateux (à l'exception de l'œdème dans la glomérulonéphrite et dans l'éléphantiasis) ne renferme que des taux insignifiants de protéines, bien qu'il doive en être plus riche que le filtrat capillaire. LANDIS, JONAS, ANGEVINE et ERB [329] n'ont trouvé que 0,39 gramme de protéines pour 100 dans l'œdème d'un sujet dont la pression veineuse au niveau de la jambe était de 30 mm de mercure. De toutes ces observations, LANDIS conclut que, dans la plupart des tissus normaux, l'endothélium capillaire retient au moins 95 % des protéines.

On doit cependant souligner qu'après une lésion même peu importante, il n'en est plus ainsi : LANDIS [323] a observé des augmentations considérables de la perméabilité capillaire déjà après un manque d'oxygène de très courte durée, ce qui est probablement de la plus haute importance pour la formation des œdèmes cardiaques.

Organes à fonctions spéciales.

Dans les questions relatives au métabolisme de l'eau, certains organes occupent une place particulière. C'est surtout aux endroits où s'effectuent les entrées et les sorties de liquide que les conditions des échanges d'eau à

travers les parois capillaires doivent subir certaines modifications. Bien que les recherches concernant le rôle et les variations de la pression colloïdo-osmotique sanguine dans ces organes ne soient pas encore très nombreuses, elles méritent déjà d'être traitées séparément.

Le rein.

Le rôle régulateur du rein.

Il est évident que le rein, qui normalement est seul capable de délivrer l'organisme de quantités d'eau importantes et variant selon les besoins, doit, non seulement assurer la constance de la pression osmotique totale du milieu intérieur, mais aussi intervenir dans sa pression colloïdo-osmotique. Les auteurs qui ont comparé les pressions colloïdo-osmotiques du sang de la veine rénale et de celui d'une artère, sont d'accord pour attribuer au rein une influence régulatrice sur la pression colloïdo-osmotique, qui, d'après VON PEIN [454], l'emporterait même sur son action osmorégulatrice en général. Après des modifications simultanées, mais contraires, des pressions osmotique totale et colloïdo-osmotique du sang artériel, cet auteur a observé que, dans le sang de la veine rénale, la pression colloïdo-osmotique retourne plus vite à la valeur normale que la pression osmotique totale. Cette action du rein ne s'effectuerait pas par une influence sur la protidémie, mais par un effet sur la pression colloïdo-osmotique par gramme de protéines pour cent. D'après HÆBLER, GÜNTHER, SCHEINER, WAGNER et WÖRNER [211-213], l'activité régulatrice du rein est sensible, non seulement quand la pression colloïdo-osmotique du sang artériel est artificiellement abaissée, mais aussi lorsqu'elle est augmentée par l'injection de solutions de gomme arabique. Il y aurait, chez le chien, une zone critique, située entre 18,0 et 20,0 ‰ d'eau, vers laquelle le rein ramènerait la pression colloïdo-osmotique si, dans le sang artériel, elle s'écarte de cette valeur ⁽⁶²⁾. Dans les observations de ces auteurs également,

(62) On doit cependant remarquer que ces chiffres sont sensiblement inférieurs aux valeurs que tous les autres observateurs attribuent à la pression colloïdo-osmotique sanguine du chien normal (voir page 102).

la régulation de la pression colloïdo-osmotique pendant le passage par le rein se faisait par une modification, non pas de la protidémie, mais de la pression colloïdo-osmotique spécifique.

Maladies rénales expérimentales.

D'autres auteurs ont essayé d'élucider les relations qui existent entre le rein et la pression colloïdo-osmotique du sang, par extirpation de cet organe et par application de substances toxiques qui provoquent des troubles de sa fonction. BECKMANN, BASS, DÜRR et DROSIHN [51] ont déterminé les fractions protéiques et la pression colloïdo-osmotique du sang de chiens néphrectomisés, avec et sans intoxication simultanée par l'uranium. Ils ont toujours vu augmenter la protidémie et le quotient sérumalbumine/globuline. Quant à la pression colloïdo-osmotique, elle monte, d'après ces auteurs, chez les animaux non intoxiqués, tandis que chez les chiens traités par l'uranium elle diminue. Chez les lapins intoxiqués par un sel de ce métal, il se développe, à condition qu'on leur donne des quantités suffisantes de liquide, des œdèmes et des épanchements dans les cavités séreuses, pendant que la pression colloïdo-osmotique subit une diminution importante (GOVAERTS [197]). Ces hydropisies sont cependant d'origine extra-rénale et apparaissent seulement après ingestion d'assez grandes doses de chlorure de sodium (AUBEL, MAURIAC et BOUTIRON [29, 368]); le liquide œdémateux est très riche en protéines (GOVAERTS [197]), ce qui indique une augmentation de la perméabilité des parois capillaires. D'après KIMURA et NAKAZAWA [271], la pression colloïdo-osmotique sanguine du chien subit une forte chute dans l'intoxication cantharidinique aussi bien que dans celle par l'uranium, mais dans cette dernière, la diminution de la pression colloïdo-osmotique par gramme de protéines pour 100 est plus forte. FUKUHARA [173] ne trouve, lui, une diminution sensible de la pression colloïdo-osmotique du lapin que dans l'intoxication par l'uranium, tandis que l'effet de la cantharidine serait beaucoup moins marqué. Si cependant on effectue la plasmapharèse chez un lapin néphrectomisé ou intoxiqué par

l'uranium ou par la cantharidine, on observe que, dans tous ces cas, le rétablissement de la pression colloïdo-osmotique est extrêmement retardé, bien que la protidémie remonte aussi vite à la valeur de départ que chez l'animal normal. Selon YASUDA [604 b], non seulement la pression colloïdo-osmotique du sang périphérique est diminuée dans l'intoxication par l'uranium ou par la cantharidine, mais aussi celle du sang dans la veine hépatique, en particulier après l'uranium, et dans ces intoxications, la plasmapharèse n'est pas suivie, comme chez l'animal normal, d'une ascension de la pression colloïdo-osmotique dans la veine hépatique au-dessus de la valeur de cette force dans la veine porte et dans l'artère carotide. D'après FUKUHARA et HIRATSUKA [477] enfin, l'augmentation de la pression colloïdo-osmotique provoquée par une injection de gomme arabique (voir page 115) serait moins forte chez le lapin intoxiqué par l'uranium ou par la cantharidine que chez le lapin normal.

KIMURA et NAKAZAWA [271] ont mesuré la pression colloïdo-osmotique de chiens non intoxiqués, deux jours après extirpation des reins ou après ligature des urètres. Dans ces cas, il existait toujours une baisse considérable de cette force. Cependant, cette baisse se produit relativement tard, et l'organisme privé des reins est encore capable de régler pendant un certain temps la pression colloïdo-osmotique; cela résulte d'expériences de l'auteur de ces lignes [385], qui n'a pu constater aucune variation notable de la pression colloïdo-osmotique sanguine du chien au cours des douze premières heures après la néphrectomie.

*La pression colloïdo-osmotique
et le fonctionnement du rein.*

Si le rein exerce une action régulatrice sur la pression colloïdo-osmotique du sang, il paraît, d'autre part, qu'il est une condition nécessaire au bon fonctionnement de cet organe que celle-ci reste à l'intérieur d'une certaine région normale. AUBERTIN, WANGERMEZ et SAPPEY [30, 31], vérifiant les expériences d'AMBERSON, FLEXNER, STEGGERDA, MULDER, TENDLER, PANKRATZ et LAUG [24] sur la possibilité de remplacer, chez le chien, la totalité

du sang en circulation par une solution d'hémoglobine, ont constaté que, pour être inoffensives, de telles solutions ne doivent être injectées dans la circulation qu'à des concentrations oscillant, dans des limites assez étroites, autour du taux qui leur assure une pression colloïdo-osmotique voisine de celle du sérum sanguin. La transfusion, à un chien préalablement saigné, d'une solution moins concentrée d'hémoglobine entraîne, dans les jours suivants, de l'anurie, puis de l'oligurie avec urémie. Une solution plus concentrée d'hémoglobine, au contraire, provoque, dans des conditions analogues d'expérimentation, de la polyurie et une forte azotémie. A cette occasion, on se rappellera, d'autre part, les lésions rénales que BARKER et KIRK [42, 43] ont constatées après plasmapharèse, et la polyurie subite qui, dans la néphrose, se produit quand, par une injection de gomme arabique (LICHTWITZ [340, 342], HARTMANN [218], DICK [109] et leurs collaborateurs) ou par une transfusion sanguine (KYLIN [305, 311]), on combat la diminution de la pression colloïdo-osmotique du sang.

*La théorie de STARLING
et la théorie de CUSHNY-REHBERG.*

Parmi les théories modernes de la fonction rénale, celle qui est le plus généralement admise, attribuée à la pression colloïdo-osmotique du sang un rôle important dans l'activité de cet organe. D'après la vieille conception de LUDWIG [354], qui a été modernisée par CUSHNY [100] et par REHBERG [483, 484], l'urine primitive, formée par ultrafiltration dans les glomérules, est concentrée ensuite par réabsorption dans les tubes. S'il en est ainsi, la vitesse de l'ultrafiltration doit dépendre essentiellement du rapport entre la pression hydrostatique dans les capillaires glomérulaires et la pression colloïdo-osmotique du sang qui y circule. Cela avait déjà été souligné par STARLING [550], qui voyait d'ailleurs un appui pour sa théorie dans l'égalité approximative de la pression colloïdo-osmotique qu'il avait mesurée, et de la pression hydrostatique qui, d'après ce que l'on savait alors à ce sujet, devait exister dans les capillaires du glomérule. Les pressions que, depuis lors,

on a déterminées par mesure directe dans les capillaires glomérulaires, paraissent, en effet, assez élevées pour assurer une filtration contre la pression colloïdo-osmotique du sang dans la circulation générale (HAYMAN [220]). DREYER et VERNEY [114] ont constaté une corrélation nette entre la pression sanguine et la production d'urine dans le rein isolé du chien. RAPOSO [482] a pesé des reins avant et après perfusion avec des solutions de Ringer contenant ou non de la gomme arabique, à des pressions de 100 et de 200 mm de mercure; l'augmentation, au cours de la perfusion, du poids de ces reins, laquelle, d'après cet auteur, serait due au liquide filtré à travers la membrane glomérulaire, était directement proportionnelle à la pression de perfusion et inversement proportionnelle à la pression colloïdo-osmotique du liquide de perfusion. Et NI et REHBERG [428] ont constaté que chez l'homme, la production d'urine diminue lorsque, au cours d'une station debout prolongée, le passage de liquide dans les tissus des extrémités inférieures fait augmenter la pression colloïdo-osmotique du sang.

Bien que les théories de STARLING et de CUSHNY-REHBERG paraissent ainsi, de prime abord, se compléter parfaitement, un raisonnement plus serré montre pourtant qu'elles sont plutôt incompatibles l'une avec l'autre. A partir du volume approximatif du sang qui, dans les conditions normales, traverse par minute les vaisseaux du rein, et de la quantité d'urine primitive que les glomérules doivent produire pendant ce temps et dans ces conditions d'après la théorie de CUSHNY-REHBERG, GRÖNVALL [210] calcule, pour le sang sortant du glomérule, une pression colloïdo-osmotique supérieure à 90 mm d'eau. Pour cet auteur, c'est grâce à cette augmentation extrême de la pression colloïdo-osmotique du sang que s'effectue ensuite la réabsorption dans les tubes. L'auteur de ces lignes croit plutôt que le résultat de ce calcul oblige à abandonner l'une ou l'autre des deux théories : ou les quantités d'urine primitive sont bien inférieures à celles que la conception de CUSHNY et de REHBERG postule, ou la production de l'urine primitive est réglée, non pas par le rapport entre la pression hydrostatique et la pression colloïdo-osmo-

tique, mais par un mécanisme encore inconnu. Car il n'est pas possible que la pression dans les capillaires du glomérule tiennent la balance à une pression colloïdo-osmotique aussi élevée.

La résorption dans l'intestin.

A la suite de ses mesures de la pression colloïdo-osmotique de la lymphe intestinale, WELLS [588, 590, 591] s'est occupé du problème de la résorption dans l'intestin. En ce qui concerne d'abord la formation de cette lymphe, il l'attribue au jeu de la pression capillaire et de la pression colloïdo-osmotique « effective » dans les vaisseaux mésentériques. D'après lui, la différence entre la pression colloïdo-osmotique du sang et celle de la lymphe intestinale est, en effet, à peu près identique à la pression hydrostatique dans les veines mésentériques; la pression capillaire dans le mésentère étant, d'après LANDIS [324], supérieure à la pression veineuse, elle pourra donc assurer la filtration de la lymphe. WELLS a ensuite constaté que la pression colloïdo-osmotique de celle-ci correspond exactement à la pression négative que l'on doit appliquer dans les anses jéjunales isolées du chien, pour empêcher la résorption; elle serait donc égale à la « force absorbante » de l'intestin ⁽⁶³⁾. Si l'on augmente davantage la pression négative dans l'intestin, il y a passage de liquide dans celui-ci. De telles pressions négatives ne se produisent naturellement pas *in vivo*; mais WELLS et JOHNSON [592] supposent que la sécrétion et la diminution de l'absorption dans l'intestin se feraient par une augmentation de la pression hydrostatique dans les capillaires et les chylifères. Une telle congestion sanguine et lymphatique, qui doit avoir la même influence sur les mouvements de liquide à travers la paroi intestinale qu'une diminution

(63) D'après WELLS, cette « force absorbante » et la pression colloïdo-osmotique de la lymphe intestinale seraient, en général, proportionnelles à la pression colloïdo-osmotique du sang dans les vaisseaux mésentériques. Ces vaisseaux seraient d'ailleurs particulièrement perméables aux protéines, ce qui expliquerait la concentration élevée de celles-ci dans la lymphe intestinale. On doit remarquer que cette supposition est en contradiction avec les observations de LANDIS sur les vaisseaux du mésentère de la grenouille et du rat.

de la pression intra-intestinale, s'observe, en effet, après chaque introduction de matières alimentaires dans l'intestin. Pendant l'absorption, au contraire, la congestion disparaît et l'intestin paraît pâle.

Contre ces conceptions de WELLS, on a soulevé des objections d'ordre théorique et expérimental. PETERS [466] remarque que l'intérieur de l'intestin est séparé des chylifères, non par une seule membrane, mais par deux, entre lesquelles se trouve du tissu conjonctif. Or, il est en effet inconcevable que la pression colloïdo-osmotique de la lymphe puisse être efficace à travers cet espace et les deux membranes. D'autre part, NASSET et PARRY [427] ont observé que l'absorption de solutions aqueuses de glucose est indépendante de la pression intra-intestinale, tandis que la sécrétion de ferments digestifs et de chlorure de sodium augmente de manière linéaire quand cette pression décroît. Ils en concluent que la résorption et la sécrétion sont deux processus indépendants l'un de l'autre, mais toujours simultanés. La résorption étant indépendante, la sécrétion, au contraire, une fonction de la pression intestinale, on arrive, par variation de celle-ci, à un point où les deux processus se compensent. La « force absorbante » de WELLS n'est alors rien d'autre que la pression négative de 15 à 20 %_m d'eau qui correspond à ce point. L'argument massue de NASSET et PARRY [427] contre la conception de WELLS consiste dans l'observation que la vitesse de résorption de solutions de gomme arabique à 6 % est identique à celle des solutions exemptes de colloïdes, bien que la gomme arabique ne soit pas décomposée par les ferments digestifs. D'après la théorie de WELLS, en effet, même une solution deux fois moins concentrée de gomme arabique, dont la pression colloïdo-osmotique correspond à celle de la lymphe intestinale, ne pourrait être résorbée sans clivage ou dilution préalables.

*Le rôle du foie et de la rate dans le maintien
de la pression colloïdo-osmotique du sang.*

Les modifications de la pression colloïdo-osmotique sanguine au cours des maladies du foie montrent que cet

organe doit jouer un certain rôle dans le maintien de la valeur normale de cette force. Plusieurs auteurs sont arrivés, par la voie expérimentale, à des résultats analogues.

YASUDA a mesuré, chez le lapin, la pression colloïdo-osmotique du sang de l'artère carotide, de la veine porte et de la veine hépatique. Chez l'animal normal [604 a], la pression colloïdo-osmotique du sang de la veine hépatique est légèrement inférieure à celle du sang des deux autres vaisseaux. Après une hémorragie ou après plasmapharèse [604 a], elle les dépasse, ce qui indique que le foie déverse, dans la circulation, des protéines osmotiquement actives. Après ligature du cholédoque et surtout après intoxication par le chloroforme ou par le phosphore [604 c], la pression colloïdo-osmotique du sang diminue dans tous les trois vaisseaux et particulièrement dans la veine hépatique, bien que la protidémie ne s'écarte pas très sensiblement de sa valeur normale. La diminution de la pression colloïdo-osmotique totale et de la pression colloïdo-osmotique par gramme de protéines du sang périphérique après ligature du cholédoque est sensible encore 5 jours après l'intervention (ABE [1]). FUKUHARA [174] trouve également que l'intoxication du lapin par le phosphore ou par le chloroforme amène une baisse de la pression colloïdo-osmotique du sang périphérique, et, en outre, que dans ces conditions, le rétablissement de la protidémie et de la pression colloïdo-osmotique diminuées par plasmapharèse ne s'effectue plus. FUKUHARA et HIRATSUKA [177] signalent, d'autre part, qu'après ces intoxications, l'augmentation de la pression colloïdo-osmotique consécutive à une injection de gomme arabique (voir page 115) est beaucoup plus faible que chez l'animal normal.

Chez le chien, l'extirpation totale du foie n'a pas d'influence nette sur les taux des fractions protéiques du sang (MANN et BOLLMAN [359 a]) et même le rétablissement de la protidémie normale après plasmapharèse est encore possible, bien que sensiblement retardée [359 a]. Chez les animaux, chez lesquels on a provoqué, par administration répétée de tétrachlorure de carbone, une cirrhose hépatique, la protidémie et le quotient sérumalbumine-globu-

line sont abaissés, et le rétablissement après plasmapharèse se fait plus difficilement (MANN et BOLLMAN [359 a]). Chez la grenouille, PELLEGRINI [456] a constaté, après extirpation du foie, une chute continue de la protidémie et du rapport des fractions protéiques et, par conséquent, de la pression colloïdo-osmotique. Chez le crapaud, cette force diminue également après extirpation du foie et surtout après ligature de la veine porte (HORIKAWA [238]). D'après HIROTA [235], sa diminution, consécutive à une hémorragie est, chez le lapin, particulièrement importante après ligature de cette veine et ne disparaît alors qu'après enlèvement de la ligature. L'irradiation par les ondes ultra-acoustiques, au contraire, du foie du crapaud et du lapin, après une hémorragie, empêche, dans une certaine mesure, la chute de la protidémie et surtout de la pression colloïdo-osmotique (HORIKAWA [239]). NAGAOKA [422] trouve que la ligature de la veine hépatique chez le lapin provoque une diminution nette de cette force et un renforcement de la baisse post-hémorragique.

Cependant, d'après cet auteur, le foie n'est pas le seul organe capable de remonter la pression colloïdo-osmotique diminuée. Il a observé que la diminution de celle-ci par saignée n'est durable que si l'on effectue, au préalable, outre la ligature de la veine hépatique, la splénectomie. HOITINK [236 b, 236 c] trouve, en effet, lui aussi, chez le chien, une influence favorable de la rate sur le rétablissement de la pression colloïdo-osmotique après hémorragie, et FUKUHARA [175], qui n'a pu constater aucune modification notable de la protidémie ni de la pression colloïdo-osmotique après splénectomie seule, indique néanmoins que cette intervention retarde très sensiblement le rétablissement de la pression colloïdo-osmotique après plasmapharèse. D'après HORIKAWA [241], l'extirpation de la rate provoque déjà à elle seule une baisse de la pression colloïdo-osmotique, sensible encore après 25 jours, et son irradiation par les ultra-sons empêche en partie la chute post-hémorragique, non pas de la protidémie, mais de la pression colloïdo-osmotique [240]. Il croit, par conséquent, comme HOITINK [236 b], que cet organe exerce une influence hormonale sur les protéines sériques.

NAGAOKA [422] suppose plutôt que c'est le système réticulo-endothélial auquel incombe la restauration de la pression colloïdo-osmotique après hémorragie (ce qui expliquerait le fait que le foie et la rate peuvent partiellement se suppléer l'un l'autre dans cette tâche). Car il trouve qu'après injection intraveineuse répétée d'encre de Chine et hémorragie consécutive, la pression colloïdo-osmotique ne se rétablit pas. DU BOIS [122, 123] et NAKAZAWA, NISHIJAMA, SAITO, HORIKAWA, ARAI, FUKUHARA, SANADA et MIYAMOTO [425] avaient d'ailleurs déjà constaté que le blocage réticulo-endothélial provoque une diminution de cette force.

IZUMI [257] ramène à une lésion du foie la baisse de la pression colloïdo-osmotique par gramme de protéines pour 100 qu'il a observée, ainsi que NAKAZAWA et ses collaborateurs [425], chez le lapin, dans l'occlusion intestinale située à n'importe quel niveau du tube digestif. D'après KASUGAI [263], la respiration d'un air pauvre en oxygène ou riche en acide carbonique a moins d'effet sur la pression colloïdo-osmotique abaissée du chien porteur de lésions hépatiques que sur celle du chien normal (voir page 58).

4° Pharmacologie.

Quel que soit le rôle de la pression colloïdo-osmotique du sang dans le métabolisme de l'eau, le nombre des processus susceptibles de la modifier *in vivo* est assez restreint. Une intervention pharmacodynamique peut exercer une action immédiate sur la dispersion, l'hydratation ou l'ionisation des protéines plasmatiques et, par conséquent, sur la pression colloïdo-osmotique. Elle peut accélérer ou ralentir le travail du rein, ce qui, toutes choses égales d'ailleurs, doit amener respectivement une augmentation ou une diminution de la pression colloïdo-osmotique du sang. Elle peut provoquer des déplacements d'eau entre le sang, les tissus et l'intestin qui doivent également se traduire par des variations de cette force. Et enfin, celle-ci peut subir une modification par suite d'un afflux de protéines dans le sang ou, au contraire, de leur passage hors de la circulation.

a. — LES DIURÉTIQUES.

Ces faits permettent de se servir de la mesure de la pression colloïdo-osmotique du sang dans l'analyse de l'action des diurétiques. En effet, la confrontation, après l'application d'un tel produit, des variations de la pression colloïdo-osmotique avec la courbe de la diurèse montrera si le produit agit ou non immédiatement sur le rein. Lorsque cette comparaison indique l'existence d'une action extra-rénale, il sera facile de trancher, par l'expérience *in vitro*, la question de savoir si cette action concerne directement le plasma sanguin ou si, au contraire, la modification de ce liquide observée *in vivo* est le fait d'un processus primitivement tissulaire. L'observation continue des variations de la pression colloïdo-osmotique après l'administration d'un diurétique permet ainsi de distinguer, dans l'action de celui-ci, les composantes qui s'exercent respectivement sur le rein, le sang et les tissus. Une fois cette distinction faite, d'autres méthodes pourront venir élucider le caractère et l'endroit précis de l'action rénale ou tissulaire, sur lesquels l'observation de la pression colloïdo-osmotique ne peut fournir aucun renseignement.

Les corps mercuriels organiques.

Une telle analyse des effets du Salyrgan, puissant diurétique mercuriel organique, sur l'homme (P. MEYER [378,

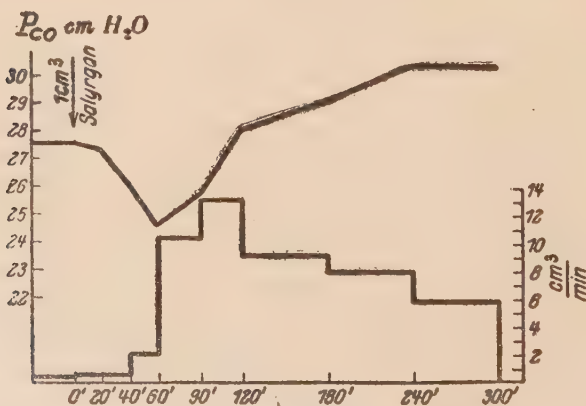


FIGURE 20.

380]) ou sur le lapin (KYLIN [301]) donne les résultats suivants : L'injection intraveineuse de ce produit déclenche, chez les individus dont la diurèse augmente après

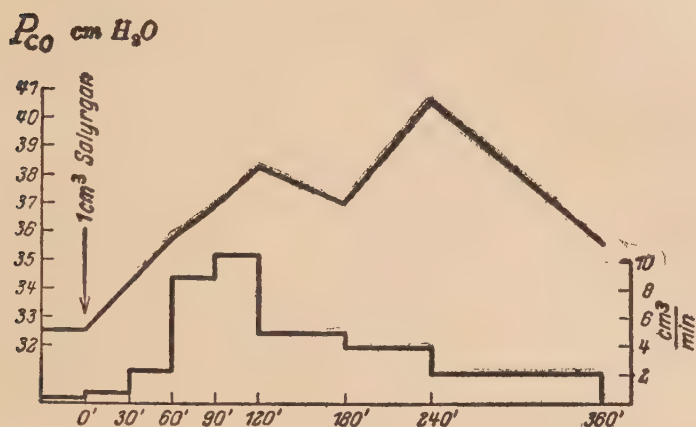


FIGURE 21.

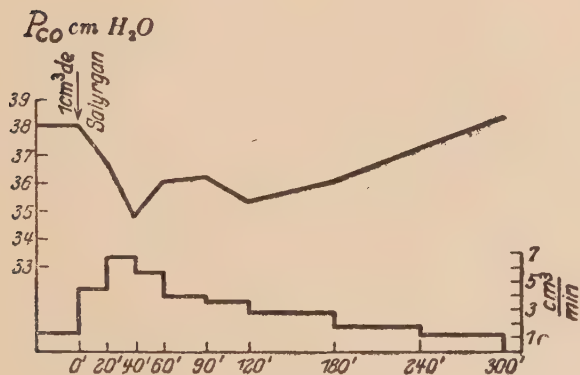


FIGURE 22.

FIGURES 20-22. — Les différents types de variations de la pression colloïdo-osmotique du sang de l'homme et de la diurèse après injection intraveineuse de Salyrgan [378-380].

cette intervention, des variations très nettes de la pression colloïdo-osmotique sanguine. Le plus souvent, celle-ci baisse d'abord, pour s'élever ensuite au-dessus de la valeur de départ après le début de la diurèse. Dans des cas moins fréquents, elle augmente d'emblée en même temps que

la production d'urine. Très rarement enfin, on observe une diminution de la pression colloïdo-osmotique se produire après le début très rapide de la diurèse. Ces observations permettent de conclure que l'augmentation de l'activité du rein et la fréquente baisse initiale de la pression colloïdo-osmotique du sang sont indépendantes l'une de l'autre. L'action du Salyrgan est donc à la fois rénale et extra-rénale. Or, une influence immédiate ou après ionisation partielle du Salyrgan sur le plasma sanguin peut être exclue par des expériences *in vitro* (IVERSEN et JOHANSEN [253], P. MEYER [380]) ⁽⁶⁴⁾. L'action extra-rénale du Salyrgan doit, par conséquent, se dérouler dans les tissus. Dans le mécanisme de cette action, le foie semble jouer un rôle important. Les variations aussi bien de la diurèse que de la pression colloïdo-osmotique que l'on observe après l'injection de Salyrgan aux malades atteints de cirrhose hépatique grave, sont tout à fait irrégulières. Le premier afflux d'eau dans la circulation qui se traduit par la diminution initiale de la pression colloïdo-osmotique, provient peut-être du foie, ce que certaines expériences de CLAUSSEN [93] sur l'animal rendent également assez probable.

ACHARD, GRIGAUT et CODOUNIS [43] ont constaté, eux aussi, une diminution de la pression colloïdo-osmotique sanguine après l'injection, à des malades œdémateux, du diurétique mercuriel Neptal. Quelques autres auteurs sont arrivés à des résultats différents, qui s'expliquent cependant par des conditions expérimentales particulières. OELKERS [439] et DEL BAERE [104, 105] n'ont observé après respectivement le Salyrgan et le Novasurol, autre représentant de ce groupe de diurétiques, que des augmentations de la pression colloïdo-osmotique; mais les mesures d'OELKERS ont été effectuées 2 à 4 heures après l'injec-

(64) Il est vrai que OELKERS [439] a vu s'accroître la pression colloïdo-osmotique du sérum après addition de 5 à 10 % de Salyrgan *in vitro*. Une concentration de 2,5 % cependant, est inefficace. Il va sans dire que cette observation, encore inexpliquée d'ailleurs, ne peut avoir la moindre relation avec l'action du Salyrgan *in vivo*. Dans des concentrations dépassant largement celles qui peuvent exister dans l'organisme, le Salyrgan n'a aucune influence directe sur la pression colloïdo-osmotique. Les sels ionisés du mercure, d'autre part, ne produisent une baisse de cette force qu'à des concentrations qui entraîneraient des symptômes graves, ce qui exclut la possibilité d'une action du Salyrgan après ionisation partielle.

tion, celles de DEL BAERE [104, 105] après 3 à 9 heures, c'est-à-dire à des moments où la diminution initiale est déjà terminée. BENDIEN et SNAPPER [52], et BRYAN, EVANS, FULTON et STEAD [73] n'ont vu que des variations irrégulières de la pression colloïdo-osmotique après l'injection de Salyrgan respectivement à des malades et à des chiens rendus œdémateux par plasmapharèse; BENDIEN et SNAPPER n'ont pourtant entrepris qu'une seule mesure « pendant la diurèse », tandis que BRYAN et ses collaborateurs ont laissé passer, eux aussi, 90 à 120 minutes après l'injection avant de commencer leurs déterminations. IVERSEN et JOHANSEN [253] ont même mesuré la pression colloïdo-osmotique plusieurs jours seulement après l'injection de Salyrgan; n'ayant pu, dans ces conditions, trouver une influence nette du diurétique sur cette force, ils concluent qu'il agirait par une diminution de la pression capillaire (qu'ils n'ont pourtant pas déterminée).

KYLIN [311] a fait une observation assez intéressante qui correspond bien au mécanisme d'action envisagé ci-dessus : Après l'injection de Salyrgan à un malade avec œdème localisé exclusivement aux extrémités inférieures, la pression colloïdo-osmotique du sang de la veine fémorale tombait sensiblement au-dessous de celle du sang artériel, tandis que celle du sang de la veine cubitale devenait supérieure à la pression colloïdo-osmotique dans l'artère.

Les corps puriques.

Déjà avant l'élaboration de méthodes précises pour la mesure de la pression colloïdo-osmotique, on avait essayé d'élucider le mécanisme de la diurèse purique par des recherches sur l'état colloïdal des protéines sanguines. ELLINGER, HEYMAN et KLEIN [130-132] avaient supposé que les dérivés puriques faciliteraient, en diminuant la « pression de gonflement » de ces protéines, la filtration de l'urine primitive. D'après ces auteurs, l'addition de caféine *in vitro* accélère, en effet, l'ultrafiltration du sérum. Cette observation n'a pas été confirmée. Les résultats que SCHULTZ [532] a obtenus, *in vivo* comme *in vitro*, par réfractométrie et viscosimétrie combinées, parlent contre une modification qualitative des protéines plasmatiques par les corps puriques. Et KROGH et NAKAZAWA [283], les



FIGURE 23.

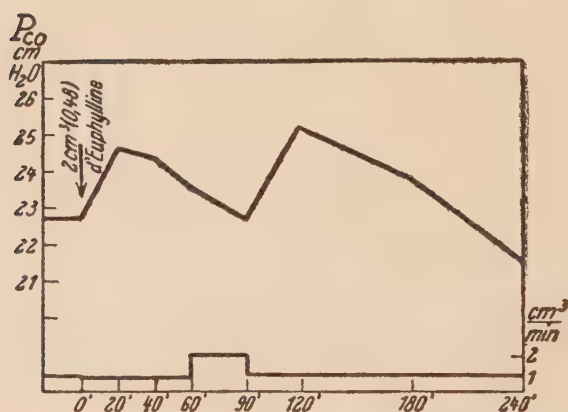


FIGURE 24.

FIGURES 23 et 24. — Les variations de la pression colloïdo-osmotique du sang de l'homme après injection intraveineuse d'Euphylline, avec ou sans effet diurétique [381].

premiers à mesurer la pression colloïdo-osmotique du sérum après addition de concentrations variées de caféine,

n'ont pu constater la diminution de cette force que ELLINGER, HEYMANN et KLEIN avaient présumée.

La comparaison des variations de la diurèse et de la pression colloïdo-osmotique sanguine après injection intraveineuse d'Euphylline (théophylline-éthylènediamine) à l'homme (P. MEYER [381]) ou au lapin (KYLIN [301, 302]) fournit les résultats suivants : La pression colloïdo-osmotique du sang augmente régulièrement après une telle injection. Cette augmentation n'est due qu'en partie à l'accroissement de l'activité rénale, car elle se produit aussi chez le lapin néphrectomisé et, chez l'homme, dans les cas où l'injection est sans effet sur la diurèse. L'action de l'Euphylline est donc rénale et extra-rénale à la fois. L'augmentation, due à la composante extra-rénale, de la pression colloïdo-osmotique du sérum ne peut être ramenée à une influence immédiate de l'Euphylline, qui, *in vitro*, ne modifie pas cette force. VEIL et SPIRO [547, 580] qui avaient déjà observé, après l'application de théophylline, une hausse de la protidémie, l'avaient expliquée par un flux d'eau dans les tissus. Un tel mécanisme devrait cependant entraîner une augmentation simultanée du nombre d'hématies, que NONNENBRUCH [435] et MÖLLER [409] n'ont pu constater. En outre, LITZNER [346] a trouvé, après Euphylline, non pas une diminution, mais un accroissement sensible du volume du sang en circulation. Il ne reste, par conséquent, pour expliquer l'accroissement extra-rénal de la pression colloïdo-osmotique, que la supposition, faite déjà par NONNENBRUCH [435], d'un afflux de protéines dans la circulation, afflux dont on ignore encore la source. Cette composante extra-rénale ne joue peut-être aucun rôle dans la diurèse euphyllinique; il n'est pourtant pas impossible qu'elle augmente les différences de potentiel d'hydratation entre le rein, le sang et les tissus, et favorise ainsi les mouvements d'eau vers cet organe.

Les effets des différents corps du groupe purique ne sont peut-être pas absolument identiques. Après injection de caféine et de diurétine, KYLIN [301] a observé, chez le lapin, non pas une augmentation immédiate de la pression colloïdo-osmotique comme après l'Euphylline, mais des

diminutions initiales passagères comme dans le cas du Salyrgan. BECKMANN et BURMEISTER [50] ayant également trouvé, à l'aide d'ultrafiltration, de viscosimétrie et de réfractométrie combinées, une « déshydratation » des protéines sériques de l'homme après l'application de diurétique, il est possible que le mécanisme d'action de ces dérivés puriques ressemble plutôt à celui des diurétiques mercuriels.

La diurèse aqueuse.

Les éclaircissements que, dans le cas de la diurèse aqueuse, on peut obtenir à l'aide de l'observation continue de la pression colloïdo-osmotique du sang, se distinguent nécessairement de ceux que cette méthode est susceptible de fournir sur le mécanisme d'action des diurétiques spécifiques. L'eau constituant à la fois l'agent diurétique et le matériel de diurèse, la comparaison des variations de l'activité rénale et de la pression colloïdo-osmotique permet seulement de reconnaître si l'augmentation de la production d'urine est, ou non, en relation causale avec des modifications de la quantité ou de la structure des protéines sanguines. En d'autres termes, cette méthode ne peut renseigner que sur l'existence ou l'inexistence d'une action immédiate, sur le rein, de l'eau introduite dans l'organisme.

Parmi les auteurs qui ont effectué de telles recherches, seul PELLEGRINI [459, 460] a réussi à trouver des relations régulières entre les variations de la pression colloïdo-osmotique et la diurèse. Après ingestion d'un litre d'eau par la bouche, cet auteur aurait toujours observé un accroissement de la masse du sang circulant et des diminutions du taux d'hémoglobine, de la protidémie et de la pression colloïdo-osmotique, qui ne seraient cependant pas strictement proportionnelles à l'augmentation du volume sanguin. L'injection intraveineuse de quantités importantes de sérum physiologique ferait décroître la concentration d'hémoglobine, la protidémie et la pression colloïdo-osmotique de fractions correspondant exactement à l'accroissement de la masse du sang en circulation. Aussi bien après ingestion du liquide par la bouche qu'après son injection intraveineuse, le début et l'inten-

sité de la diurèse seraient en relation étroite avec l'hydrémie, qui se déroulerait très vite chez les sujets normaux, plus lentement chez les cardiaques, et qui serait particulièrement marquée et durable dans les affections rénales et dans la cirrhose hépatique.

Ces résultats sont en désaccord avec ceux des autres observateurs. VON KNORRE [274], il est vrai, trouve après l'ingestion d'eau par la bouche, une diminution plus ou moins importante et passagère de la pression colloïdo-osmotique, dont pourtant le début et l'intensité de la diurèse sont tout à fait indépendants. D'après MARIN et USSEGLIO [362], on observe le plus souvent, après administration d'eau pure ou sucrée, de légères diminutions, après l'ingestion d'eau salée, des baisses plus importantes de la pression colloïdo-osmotique, qui cependant peut aussi augmenter. Dans presque la moitié des observations que KYLIN [285, 303] a effectuées après absorption d'un litre d'eau, il y a eu, non pas une diminution, mais une augmentation passagère de cette force, qui d'après VERNEY [581] et RICHTER [487], ne subit, dans ces conditions, que des variations tout à fait irrégulières.

Par des recherches approfondies sur l'homme, l'auteur de ces lignes a obtenu le résultat suivant [383] : Les modifications de la pression colloïdo-osmotique du sang veineux après absorption d'une quantité constante d'eau, varient d'individu à individu sans aucune régularité. Dans la plupart des cas, la pression colloïdo-osmotique subit une diminution, dont le début, la durée et l'intensité ne montrent aucune relation avec la valeur de départ. Le début et l'intensité de la diurèse sont indépendants de cette baisse qui, dans un certain nombre de cas, ne fait son apparition qu'à un moment où la diurèse va déjà en diminuant. Celle-ci se produit même parfois sans que la pression colloïdo-osmotique tombe au-dessous de la valeur de départ ⁽⁶⁵⁾. Ce n'est donc sûrement pas la variation

(65) Si après l'absorption de quantités notables d'eau, on détermine, non seulement la pression colloïdo-osmotique du sang veineux, mais aussi celle du sang artériel, on trouve pour cette dernière des variations un peu plus régulières, à savoir une baisse plus ou moins faible (KYLIN [303], VON KNORRE [274], P. MEYER [384]). Cependant, cette diminution n'est certainement pas la cause de la diurèse, car elle disparaît déjà avant le début de celle-ci (VON KNORRE).

de la pression colloïdo-osmotique sanguine qui règle l'élimination du liquide introduit dans l'organisme. La variété des résultats n'est pas due à des différences du temps de résorption du liquide dans l'intestin, car les modifications provoquées par injection intraveineuse de 200 cm³ d'eau distillée sont encore beaucoup plus irrégulières que celles constatées après administration de liquide par la bouche. Après cette intervention, on peut observer les variations les plus diverses de la pression colloïdo-osmotique, allant de l'augmentation brusque jusqu'à la chute rapide ⁽⁶⁶⁾; néanmoins il ne se produit jamais d'accroissement notable de la production d'urine, qui le plus souvent reste tout à fait constante. Les différences de l'activité rénale après l'administration d'eau respectivement par la bouche et par la veine ne s'expliquent donc pas par des différences des propriétés colloïdales du sang. D'autre part, la diurèse ne peut être déclenchée par une modification du taux des électrolytes dans le sang de la circulation générale, car l'injection intraveineuse de l'eau amène une telle modification de manière beaucoup plus brusque que la lente résorption dans l'intestin, sans pour cela provoquer, comme celle-ci, une augmentation de la production d'urine. En fin de compte, l'analyse des variations de la pression colloïdo-osmotique après ingestion d'eau dans l'organisme n'apporte que des renseignements négatifs sur le mécanisme déclencheur de la diurèse.

b. — LES HORMONES.

Les glandes endocrines prenant une part essentielle dans la régulation du métabolisme de l'eau, on a essayé d'élu-

(66) Parmi les différentes formes de la réaction de la pression colloïdo-osmotique à l'injection intraveineuse d'eau, il y en a une qui montre peut-être une certaine relation avec la constitution individuelle [383]. Dans environ un tiers des observations, cette intervention a provoqué une augmentation nette de la pression colloïdo-osmotique sanguine. Or, c'est dans ces cas, et dans ces cas seulement, que l'on a pu enregistrer l'apparition, après l'intervention, de symptômes cliniques, à savoir d'une crise plus ou moins violente de migraine, bien qu'aucun des individus en question n'ait auparavant souffert de cette affection. Cette observation a d'ailleurs donné lieu, par la suite, à l'élaboration d'une thérapeutique anti-migraineuse, qui paraît rendre de bons services (LUMIÈRE et MEYER [355], SCHICK [526]).

cider le mécanisme d'action des hormones au moyen de l'observation des variations que la pression colloïdo-osmotique subit après leur application.

L'hormone thyroïdienne.

Déjà ELLINGER [129] avait supposé que la thyroïdine provoquerait une modification de l'état physico-chimique, à savoir une déshydratation, des protéines sanguines. MALKIN [358], et TADA et NAKAZAWA [558], les premiers à mesurer la pression colloïdo-osmotique après application de préparations thyroïdiennes, ont obtenu des résultats correspondant à cette opinion. D'après MALKIN, l'ingestion perorale de thyroïdine, et d'après TADA et NAKAZAWA, l'injection sous-cutanée de thyroglandol, augmentent la pression colloïdo-osmotique du sang du lapin. D'après ACHARD, GRIGAUT et CODOUNIS [13], cet effet s'observerait aussi, de manière inconstante, il est vrai, chez les malades chez lesquels il existe une diminution pathologique de cette force. MALKIN suppose que l'augmentation de la pression colloïdo-osmotique par l'hormone thyroïdienne serait due à un effet immédiat sur les protéines sanguines, ce que TADA et NAKAZAWA confirment : dans leurs expériences *in vitro*, une addition de 10 % de thyroglandol augmentait nettement la pression colloïdo-osmotique du sérum.

Les affirmations de ces auteurs n'ont cependant pas résisté aux vérifications entreprises par plusieurs autres observateurs. Il a déjà été mentionné (voir page 79) que l'augmentation de la pression colloïdo-osmotique du sang des malades myxœdémateux disparaît après l'application de thyroïdine et que dans la maladie de Basedow, cette force est régulièrement en légère diminution. Chez le lapin, l'administration intragastrique de thyroïdine amène une diminution de la pression colloïdo-osmotique (OELKERS [440], ARAI [25a]), et l'injection sous-cutanée de thyroglandol provoque elle aussi, après une augmentation passagère, une baisse de cette force (ARAI [25a]). Chez l'homme, l'application de l'hormone thyroïdienne est également suivie, non pas d'un accroissement, mais d'une

légère diminution de la pression colloïdo-osmotique sanguine (P. MEYER [385]). Ce résultat correspond d'ailleurs aux observations antérieures concernant la protidémie dans le myxœdème et dans la maladie de Basedow (DEUSCH [108], MEYER-BISH [404], FROWEIN [169] et d'autres) et après injection de thyroxine (FUJIMAKI et HILDEBRANDT [170]). Dans les expériences de OELKERS [440], de HINTEREGGER [233] et de l'auteur de ces lignes [385], l'hormone thyroïdienne n'a déployé aucune influence sur la pression colloïdo-osmotique *in vitro*.

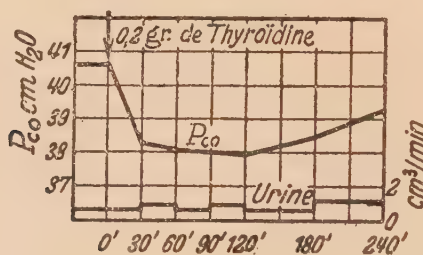


FIGURE 25. — Les variations de la pression colloïdo-osmotique du sang d'un homme normal après ingestion de thyroïdine par la bouche [385].

D'après FUKUHARA [176], ni l'administration de thyroïdine ni l'ablation de la glande thyroïde n'ont, sur la pression colloïdo-osmotique du lapin normal, une influence sensible; mais ces interventions modifieraient fortement l'allure de la régénération du sang après plasmapharèse. Cet auteur trouve que dans l'hyperthyroïdie artificielle, le rétablissement de la protidémie se fait promptement, tandis que la pression colloïdo-osmotique reste extrêmement basse. Dans l'athyroïdie, au contraire, bien que la protidémie normale se rétablisse beaucoup moins promptement, la pression colloïdo-osmotique remonte, elle aussi, à la valeur normale, plus lentement encore, il est vrai, que celle-là. FUKUHARA conclut de ces résultats que dans l'hyperthyroïdie, le clivage des protéines est plus accéléré que leur formation, tandis que dans l'athyroïdie, leur mobilisation est ralentie.

L'insuline.

Le traitement par l'insuline amène, comme on l'a vu dans un chapitre précédent (page 79), une diminution de la pression colloïdo-osmotique du sang des diabétiques. Les indications des différents auteurs sur l'effet d'une injection unique d'insuline sur la pression colloïdo-osmotique de l'animal et de l'homme non diabétique sont pourtant assez divergentes. Après une telle intervention, effectuée sur le lapin, MALKIN [358] a vu des baisses importantes, et TADA et NAKAZAWA [558] ont, eux aussi, observé des diminutions nettes après une légère augmentation très passagère. Dans les expériences de MARIN et USSEGLIO [362] sur les variations de la pression colloïdo-osmotique de l'homme après absorption d'eau pure ou salée, une injection sous-cutanée de 15 unités d'insuline ne modifiait pas ces variations. La pression colloïdo-osmotique augmentait cependant nettement après l'ingestion d'eau sucrée et injection simultanée de 30 unités d'insuline, bien que l'administration de l'eau sucrée seule fût suivie d'une diminution de cette force. OELKERS [440] qui a vérifié les résultats de MALKIN et de TADA et NAKAZAWA, n'a pu enregistrer, après insuline, aucune modification notable de la pression colloïdo-osmotique du lapin. Cependant, d'après KYLIN [300], ce résultat négatif serait dû à ce que OELKERS n'a mesuré la pression colloïdo-osmotique que trois heures après l'injection. KYLIN trouve, lui, qu'à ce moment, la pression colloïdo-osmotique, nettement diminuée au cours des premières heures après l'intervention, est déjà revenue à la valeur de départ, qu'elle dépasse ensuite. MALKIN avait supposé que l'effet de l'insuline qu'il avait observé serait dû à une action immédiate sur les protéines sériques ; mais dans les expérience *in vitro* de TADA et NAKAZAWA, l'addition au sérum de doses même relativement élevées d'insuline s'est avérée inefficace.

L'hormone post-hypophysaire.

L'effet fort et aigu de l'hormone post-hypophysaire sur le métabolisme de l'eau suggère la supposition que celle-ci provoquerait des modifications considérables de la pres-

sion colloïdo-osmotique du sang. Les résultats des différents auteurs sont néanmoins aussi contradictoires que dans le cas de l'insuline. Chez le lapin, MALKIN [358] a

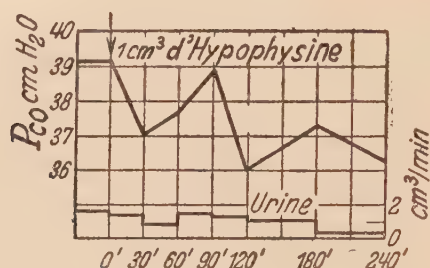


FIGURE 26. — La forme la plus fréquente des variations de la pression colloïdo-osmotique du sang de l'homme normal après injection sous-cutanée d'hypophysectomie [385].

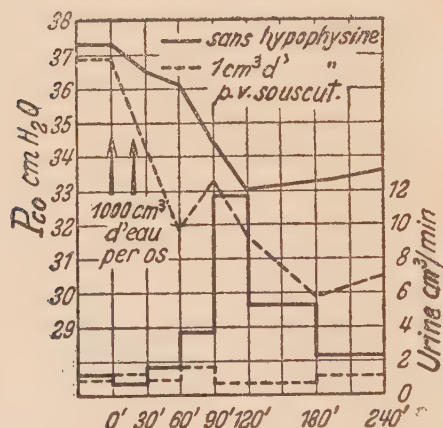


FIGURE 27. — Les variations de la diurèse et de la pression colloïdo-osmotique du sang d'un homme normal après absorption d'un litre d'eau, avec ou sans injection simultanée d'hypophysectomie [385].

enregistré des baisses importantes après l'injection d'hypophysectomie, et TADA et NAKAZAWA [558] ont vu la pression colloïdo-osmotique diminuer considérablement après pituitrine; ils ramènent cet effet à une action immédiate sur les protéines sériques, parce que, dans des expériences *in vitro*, ils ont pu abaisser la pression colloïdo-osmo-

tique par une addition de 10 % de cette préparation. Chez le chien, YANAGI [607] a, lui aussi, constaté, une heure après injection des hormones hypophysaires à effet pressur, une hydrémie avec baisse correspondante de la pression colloïdo-osmotique, c'est-à-dire sans variation de la pression colloïdo-osmotique par gramme de protéines pour 100. OELKERS [440] n'a cependant pu confirmer les résultats de TADA et NAKAZAWA, pas plus *in vivo* qu'*in vitro*, et BONSMANN [62] trouve également qu'après ingestion d'eau et injection de tonéphine, la pression colloïdo-osmotique du chien subit les mêmes variations qu'après l'administration d'eau seule. Les observations de l'auteur de ces lignes [385] chez l'homme ont eu pour résultat que l'hypophysine provoque, dans la plupart des cas, mais non pas régulièrement, une légère diminution de la pression colloïdo-osmotique. Chez les individus dont la pression colloïdo-osmotique baisse après absorption d'eau, cette baisse est un peu plus accentuée après injection simultanée d'hypophysine.

L'adrénaline.

Après l'injection d'adrénaline, TADA et NAKAZAWA [558] ont observé, chez le lapin, d'abord une augmentation légère et très passagère de la pression colloïdo-osmotique du sang, qui diminue ensuite nettement. D'après ces auteurs, l'augmentation initiale serait due à la contraction des vaisseaux qui ferait filtrer de l'eau dans les tissus, tandis que la diminution consécutive s'expliquerait par une influence immédiate sur les protéines sériques, influence que l'on pourrait constater *in vitro* en présence d'une concentration d'adrénaline de 1/10.000. Cependant, OELKERS [440] n'a pu confirmer aucune de ces indications et HINTEREGGER [233] n'a observé, lui non plus, dans des expériences *in vitro*, aucune action de l'adrénaline sur la pression colloïdo-osmotique du sérum ou de la gélatine.

c. — LES VITAMINES.

FLIEDERBAUM et TISLOWITZ [162, 163, 566, 567] ont fait des recherches sur l'influence de plusieurs vitamines sur

la pression colloïdo-osmotique du sang. Les résultats de ces expériences, effectuées sur le chien, se laissent résumer comme suit : Après l'administration d'acide ascorbique (vitamine C), la pression colloïdo-osmotique du sang monte d'abord, pour tomber au-dessous de la valeur de départ le lendemain. Après une seule injection intraveineuse de vitamine B₁, la pression colloïdo-osmotique, parfois en légère augmentation après deux heures, diminue après trois à cinq heures, pour revenir à la valeur normale environ vingt heures après l'injection. La répétition de l'injection déjà après quelques heures entraîne une nouvelle diminution ; cependant, il n'y a pas sommation des effets de plusieurs injections consécutives. Une seule application de la vitamine D n'a aucune influence sur la pression colloïdo-osmotique ; après administration répétée, on observe toujours une diminution de cette force, qui est très durable et indépendante de la dose appliquée. La vitamine A, enfin, ingérée une seule fois, n'agit pas, elle non plus, sur la pression colloïdo-osmotique du sang. Après ingestion répétée, celle-ci subit des modifications qui dépendent, à un certain degré, de la dose appliquée. Les petites quantités provoquent une diminution marquée de la pression colloïdo-osmotique, qui retourne à la valeur normale une à deux semaines après la cessation de ce traitement ou immédiatement après l'administration de doses moyennes ou élevées. Les vitamines A et D sont, dans un certain sens, antagonistes : bien que les doses faibles ou moyennes de ces corps exercent sur la pression colloïdo-osmotique des actions identiques, les effets des doses élevées se compensent mutuellement. De manière générale, l'effet des vitamines hydrosolubles C et B₁ est rapide et passager, tandis que celui des vitamines liposolubles A et D ne paraît que tardivement pour être plus durable.

D'après GARTA [179], la pression colloïdo-osmotique du sang du cobaye augmente d'environ 40 % pendant l'application d'un régime riche en vitamine C et diminue d'à peu près 20 % dans le scorbut expérimental.

d. — LES HYPNOTIQUES.

Un certain nombre d'hypnotiques intervenant dans le métabolisme de l'eau, il était intéressant de savoir si la pression colloïdo-osmotique du sang est, elle aussi, sujette à cette influence. C'est pourquoi BONSMANN et BRUNELLI [63] ont entrepris des recherches sur les variations de la pression colloïdo-osmotique du chien après application des hypnotiques ou narcotiques Luminal, éther, Pantopon, hydrate de chloral, qui, chez cet animal, empêchent la diurèse. Ils ont trouvé, au moment où l'inhibition de la diurèse est au maximum, des diminutions de la pression colloïdo-osmotique, allant de 8,0 à 18,0 $\%$ d'eau. Leur publication n'indique pas clairement si les auteurs considèrent l'inhibition de la diurèse comme conséquence de la baisse de la pression colloïdo-osmotique, ou bien celle-ci comme due à la diminution de l'activité rénale. De toute façon, il ressort des expériences de OELKERS [44] qu'il n'existe ni l'une ni l'autre de ces relations. Car cet auteur a pu observer que la pression colloïdo-osmotique du lapin subit une baisse analogue à celle que BONSMANN et BRUNELLI ont constatée chez le chien, après l'application des hypnotiques paralaldéhyde et uréthane, qui, chez cet animal, augmentent la diurèse, et après l'administration d'alcool méthylique et de Pernocton, qui ne la modifient pas. Dans ces expériences, la diminution de la pression colloïdo-osmotique a été due à une baisse du quotient sérumbumine/sérumbglobuline, sans modification de la protidémie. Les résultats de OELKERS obligent à admettre que les variations respectivement de la diurèse et de la pression colloïdo-osmotique sous l'influence des hypnotiques sont indépendantes les unes des autres.

e. — LES POISONS HYDROPIGÈNES.

On sait que l'application d'arsenic peut provoquer l'apparition d'œdèmes (MAGNUS [357]) et que ces œdèmes sont dus à une lésion des parois capillaires (FREUND [166] et d'autres). BORNSTEIN et BUDELMANN [65] ont essayé d'élucider davantage le mécanisme de ce phénomène, en choisissant pour méthode, à cause des conditions d'expé-

rience relativement simples, la perfusion de l'extrémité isolée du chien avec du sang défibriné. Après addition d'arsénite de sodium au sang circulant dans la préparation, ils ont vu se produire un œdème massif, dont ils ont pu empêcher l'apparition en diminuant de moitié la pression de perfusion. Dans la plupart des expériences, la pression colloïdo-osmotique du sérum diminuait; dans quelques-unes des observations cependant, elle subissait une augmentation. L'addition d'arsénite *in vitro* n'avait aucune influence sur la pression colloïdo-osmotique, et la perfusion du foie ne provoquait, ni de l'œdème, ni aucune modification notable de la pression colloïdo-osmotique. BORNSTEIN et BUDELMANN concluent de leurs expériences que c'est la diminution de la pression colloïdo-osmotique qui amène l'apparition des œdèmes. Cette opinion ne paraît cependant pas justifiée puisque la baisse de cette force ne se produit qu'après le contact du sang avec les tissus de l'extrémité survivante, et cela, en dépit de la constance de l'effet hydropigène, dans une partie des expériences seulement. Il est plus probable que la formation de l'œdème aussi bien que la diminution de la pression colloïdo-osmotique sont dues à l'augmentation de la perméabilité des parois capillaires aux protéines.

Dans l'œdème provoqué par la paraphénylènediamine, qui est, lui aussi, dû à une augmentation de la perméabilité des parois capillaires aux protéines (TAINTER et HANZLIK [559], GIBBS [185]), la pression colloïdo-osmotique n'a pas encore été mesurée.

f. — INTERVENTIONS DIVERSES.

Quelques auteurs ont enregistré les modifications de la pression colloïdo-osmotique sanguine qui suivent certaines interventions pharmacodynamiques sans effet immédiat sur le métabolisme de l'eau.

ONOZAKI [445] a examiné, chez le lapin, l'influence, sur la pression colloïdo-osmotique, des corps agissant sur le système nerveux végétatif. D'après cet auteur, l'ergotamine provoque une diminution de la protidémie et de la pression colloïdo-osmotique, tandis que la pression col-

loïdo-osmotique spécifique augmente plutôt. La pilocarpine et la choline ont l'effet contraire. L'atropine enfin n'exerce aucune action régulière sur la pression colloïdo-osmotique du sang. ONOZAKI attribue les effets observés à une influence sur la composition moléculaire des protéines sanguines, et d'après YASUDA [604 d], qui a mesuré simultanément la pression osmotique de ces protéines dans le sang de l'artère carotide, de la veine porte et de la veine hépatique, ces modifications de leur composition seraient le fait d'une mobilisation de protéines dans le foie et dans la paroi de l'intestin. Comme ONOZAKI, cet auteur trouve l'atropine inefficace. Après adrénaline et plus encore après ergotamine, il a vu augmenter la pression colloïdo-osmotique et surtout la pression colloïdo-osmotique par gramme de protéines, particulièrement dans la veine hépatique et dans la veine porte, ce qu'il explique par la mobilisation de particules protéiques très fines et, par conséquent, osmotiquement très actives. La pilocarpine et la choline augmentent, elles aussi, d'après cet auteur, la pression colloïdo-osmotique totale dans les vaisseaux hépatiques, mais elles diminuent plutôt la pression colloïdo-osmotique spécifique : les particules protéiques mobilisées par ces corps seraient donc beaucoup plus grossières.

IMAI [244] a étudié la pression colloïdo-osmotique du sang après d'autres interventions susceptibles de modifier la composition protéique du sérum. Dans le choc anaphylactique et dans le choc provoqué par les peptones, l'histamine, le chlorure de calcium ou le sulfate de magnésium, il constate, chez le lapin, une diminution de la protidémie et une baisse relativement plus importante de la pression colloïdo-osmotique, ce qu'il explique par une augmentation de la perméabilité des capillaires aux protéines à petite molécule. Dans le choc histaminique du chat, DÉRER et STEFANUTTI [107, 552 a] avaient, déjà avant cet auteur, trouvé des modifications analogues qu'ils avaient interprétées de la même manière.

SAITO et NAKAZAWA [513 a] enfin ont examiné, chez le chien, l'action de certains lymphagogues sur la pression colloïdo-osmotique du sang et de la lymphe. D'après ces

auteurs, les lymphagogues de la première classe (peptone, etc.) augmentent la pression colloïdo-osmotique du sang et diminuent celle de la lymphe, tandis que les lymphagogues de la seconde classe (glucose, chlorure de sodium, etc..., en solution concentrée) provoquent une baisse de la pression colloïdo-osmotique aussi bien dans le sang que dans la lymphe.

C. — CONCEPTIONS PERSONNELLES DE L'AUTEUR.

L'auteur a exposé successivement la physico-chimie de la pression colloïdo-osmotique, les théories qui attribuent à celle-ci un rôle prépondérant dans le métabolisme de l'eau, ainsi que les résultats fournis par la mesure de cette force dans l'état normal, dans la pathologie spontanée et expérimentale et après des interventions pharmacodynamiques. Il pourrait s'en tenir là. Fidèle à sa promesse, il s'est efforcé de rester dans l'objectivité qu'il s'était imposée au début, et il espère y avoir réussi. Il pourrait donc laisser au lecteur le soin de confronter lui-même les résultats, d'apparence souvent contradictoires, et de se former ainsi une opinion personnelle. D'une part, cependant, cette tâche lui paraît difficile pour quelqu'un qui n'a pas, comme lui, suivi depuis de longues années l'évolution de la question. D'autre part, il craint que l'on ne puisse lui reprocher, comme une lâcheté, de se retirer ainsi sans avoir pris parti, lui aussi, dans la bataille. Il se sert donc volontiers de l'occasion pour exposer brièvement ses conceptions personnelles.

Quand, il y a dix ans, il entreprit ses premières recherches dans ce domaine, il était aussi convaincu que beaucoup d'autres auteurs de la validité de la théorie de STARLING. On avait trouvé, dans les œdèmes d'origine rénale la diminution de la pression colloïdo-osmotique, dans les œdèmes cardiaques l'augmentation de la pression veineuse, et l'on se contentait en général de ramener à ces facteurs les accumulations pathologiques d'eau (GOVAERTS [190, 192-196], VON FARKAS [147], MARIN [362], IVERSEN et NAKAZAWA [255], LEITER [331-333], CHABANIER, LEBERT, LOBO-ONELL et LUMIÈRE [86], et

beaucoup d'autres). C'est seulement sur une question secondaire que l'on n'était pas d'accord, à savoir s'il fallait chercher la raison de la diminution de la pression colloïdo-osmotique au cours des maladies rénales, dans la perte continuelle de protéines par le rein (KROGH [281], MAYRS [369], IVERSEN et NAKAZAWA [255], MARIN [362], A. M. FISHBERG [458], LEITER [333]) ou dans un trouble du métabolisme protéique (RUSZNYAK [510, 511], GOVAERTS [492-496], KOLLERT [277], CIPRIANO et CIONINI [91]). La première de ces opinions semblait pourtant mieux fondée, parce que l'apparition d'œdèmes et la diminution de la protidémie et de la pression colloïdo-osmotique sanguine avaient été observées aussi après des pertes de protéines sanguines, non par albuminurie, mais par formation d'épanchements dans les cavités séreuses (IVERSEN et NAKAZAWA [255], BENNETT, DODDS et ROBERTSON [53]). La constatation, il est vrai, de diminutions de la pression colloïdo-osmotique dans les œdèmes cardiaques également avait d'abord créé quelques difficultés aux protagonistes de la théorie « humorale » de l'œdème. Cependant, IVERSEN et NAKAZAWA [255] et MARIN [362] tournèrent ces difficultés en supposant que ce serait la faible « albuminurie de stase » qui provoquerait la baisse de la pression colloïdo-osmotique dans les cardiopathies, étant donné que plus l'albuminurie est faible, plus les particules protéiques éliminées par le rein sont petites et, de ce fait, osmotiquement actives.

Ces conceptions paraissent tellement logiques, que l'auteur de ces lignes était sûr d'avance que ses recherches personnelles ne pourraient que les confirmer et les arrondir. D'autant plus grands furent, et son étonnement et les précautions dont il entoura ses mesures lorsqu'il dut se rendre compte que les résultats de celles-ci ne correspondaient pas à cette conviction. Cédant pas à pas aux faits observés, il fut ainsi, malgré lui, conduit à retourner purement et simplement la conception classique. Depuis lors, la pression colloïdo-osmotique est, pour lui, non pas le régulateur du métabolisme tissulaire de l'eau, mais au contraire l'expression des processus qui se déroulent dans les tissus.

De prime abord, cette affirmation peut étonner. Personne, en effet, ne saurait plus nier l'existence du jeu entre pression capillaire et pression colloïdo-osmotique, que les recherches ingénieuses de LANDIS [321] ont mis en relief. Il n'est, d'autre part, pas douteux que la destruction brutale, dans l'expérience, de ce jeu, ne rende précaire la régulation des échanges d'eau entre le sang et les tissus. Mais cela n'empêche que les variations spontanées des mouvements d'eau à travers les parois capillaires soient dues à des influences siégeant, non pas en deçà, mais au-delà de ces parois.

Car, s'il y a incontestablement une certaine corrélation entre la pression colloïdo-osmotique et le degré d'hydratation des tissus, elle n'est pourtant pas assez étroite pour que l'on puisse admettre que les variations de cette force soient le facteur essentiel de la formation des œdèmes. Les cliniciens surtout, qui connaissent cependant le mieux les troubles du métabolisme de l'eau, se sont, en général, refusés à accepter l'idée d'une régulation « humorale » de celui-ci, avant même que les résultats de la mesure immédiate de la pression colloïdo-osmotique aient été assez nombreux pour permettre un jugement définitif. Il est vrai qu'il y a des exceptions. L'école américaine par exemple est, en général, restée fidèle aux grandes lignes de la conception classique de STARLING (voir notamment PETERS [466]), et l'école hongroise (VON KORANYI [279]) attribue toujours à la pression colloïdo-osmotique le rôle essentiel dans les mouvements de l'eau, tout en considérant les tissus et les parois capillaires comme étant aussi le siège de mécanismes importants. Mais la majorité des auteurs français (ABRAMI [3-5, 7, 8], LABBÉ [318], PASTEUR VALLERY-RADOT [452], BERNARD [57] et leurs collaborateurs) ne reconnaissent aux variations de la pression colloïdo-osmotique qu'une influence tout à fait secondaire, et dans les idées de la plupart des cliniciens allemands (VOLHARD [582], SIEBECK [541, 542], NONNENBRUCH [436, 437], VEIL [579], OEHME [438], MARX [367]), les tissus occupent la première place. On a surtout souligné que le sang est parfois très concentré malgré l'existence d'œdèmes importants et que, d'autre part, l'hypoprotidémie même considérable ne s'accompagne souvent

pas d'hydropisie (NONNENBRUCH [433], ABRAMI et collaborateurs [4, 5, 7, 8]). Comme il a été indiqué dans un chapitre précédent, beaucoup d'auteurs ont vu disparaître des œdèmes néphrosiques sans ascension simultanée de la protidémie abaissée. On a, enfin, avancé l'argument important (ELWYN [133], VOLHARD [582]) que pendant l'existence des œdèmes, le volume du sang en circulation n'est modifié de manière durable, ni par l'ingestion de grandes quantités de liquide, ni par l'abstention complète de boisson (BROWN et ROWNTREE [68, 69]) ⁽⁶⁷⁾.

La preuve immédiate de l'infériorité du rôle de la pression colloïdo-osmotique dans la genèse des œdèmes a été apportée par les recherches sur le comportement de cette force pendant l'élimination des hydropisies. Si vraiment la formation des œdèmes est essentiellement due à la diminution de la pression colloïdo-osmotique, une réascension de celle-ci doit inaugurer ou tout au moins accompagner l'élimination de l'eau retenue. Or, ainsi qu'il a été exposé précédemment, il n'en est rien. Ce n'est que pendant la régression des épanchements dans les cavités séreuses que l'on observe un tel retour à peu près continu de la pression colloïdo-osmotique à la valeur normale. Pendant l'élimination des rétentions d'eau dans la glomérulo-néphrite, cette ascension est interrompue par d'importantes diminutions, pendant la régression des œdèmes cardiaques, elle est hachée par des chutes brusques et profondes, qui ne montrent aucune relation avec les variations de la diurèse et marquent même très souvent le début de l'élimination. La disparition de l'œdème néphrosique enfin ne s'accompagne d'aucune augmentation de la pression colloïdo-osmotique, qui très souvent diminue même davantage.

(67) VOLHARD [582], qui cherche le trouble menant à la formation d'œdème, dans les parois des capillaires sanguins et lymphatiques, écrit : « Les auteurs qui expliquent les œdèmes par simple filtration, se sont fait étrangement peu d'idées sur l'importante question de savoir pourquoi la teneur du sang en eau ne diminue pas correspondamment à la baisse énorme de la pression colloïdo-osmotique ». (« Ueber die wichtige Frage, warum ist der Wassergehalt des Blutes nicht der enormen Herabsetzung des kolloidosmotischen Druckes entsprechend vermindert, haben sich die Autoren, die die Ödeme einfach durch Filtration erklären, merkwürdig wenig Gedanken gemacht. »).

De tels résultats ne parlent évidemment pas en faveur de la théorie « humorale » des mouvements de l'eau. Ils ont conduit quelques auteurs à admettre l'intervention, dans ces mouvements, de certains facteurs autres que la pression colloïdo-osmotique, tout en réservant à celle-ci un rôle plus ou moins important. Pour les uns, ces facteurs sont encore inconnus (KYLIN [305, 309, 311], LANDIS [327], OELKERS [439]). D'autres ont essayé de les préciser dès maintenant. IVERSEN [252] voudrait ainsi attribuer l'élimination de l'œdème néphrosique, non pas à une variation de la pression colloïdo-osmotique (dont les résultats expérimentaux ont prouvé l'inexistence), mais à une modification de l'équilibre de DONNAN, ce qui témoigne d'une certaine méconnaissance des bases physico-chimiques du problème ⁽⁶⁸⁾. BENDIEN et SNAPPER [52], d'autre part, et PUDDU [477] pensent que la régression de cet œdème pourrait être le fait d'une diminution de la perméabilité, auparavant accrue, des parois capillaires, modification qui amènerait une augmentation de la pression colloïdo-osmotique effective du sang. Il est évident que l'intervention d'un tel mécanisme dans l'élimination de l'œdème est plus qu'improbable précisément dans le cas de la néphrose, où le liquide œdémateux ne contient que des traces de protéines, ce qui exclut plutôt l'existence d'une augmentation de la perméabilité capillaire.

En conséquence, et bien qu'il y ait une corrélation indéniable entre la pression colloïdo-osmotique et l'imbibition des tissus, il n'est néanmoins pas possible d'admettre que celle-ci soit réglée par cette force. La contradiction que cette phrase semble renfermer n'est réelle que pour la conception classique de STARLING et ses modifications qui négligent, à tort, et tout à fait, le rôle que doivent jouer les tissus dans les mouvements de l'eau à travers les parois capillaires. Elle disparaît, comme P. MEYER [379] l'a démontré il y a huit ans, dès que l'on retourne les positions respectives des affinités du sang et des tissus pour l'eau et que l'on cherche dans la pression col-

(68) MUNTWYLER, WAY et POMERENE [418] ont d'ailleurs trouvé que la répartition des électrolytes entre le plasma sanguin et le liquide œdémateux est exactement la même pendant la formation, le maximum et l'élimination de l'œdème.

loïdo-osmotique du sang, non plus la cause, mais au contraire l'effet des processus tissulaires.

Un peu de réflexion montre que cette conception des choses est beaucoup plus vraisemblable que la théorie classique de STARLING. Pour la plupart des physiologistes, le sang n'a jamais été que l'intermédiaire entre les différents organes. Pour l'auteur de ces lignes, la pression colloïdo-osmotique du sang est comparable à la glycémie, à la chlorurémie, à l'azotémie, etc., auxquelles personne n'attribuerait aujourd'hui un rôle primordial. De même que par plasmapharèse, il est possible d'engendrer des œdèmes, de même peut-on, par injection intraveineuse de glucose, provoquer des glycosuries. Personne n'aurait cependant l'idée de chercher l'origine du diabète sucré dans une augmentation primitive de la glycémie. Considérée dans son ensemble et sans parti pris, la théorie humorale de la régulation des échanges d'eau doit, de toute façon, paraître assez artificielle : elle veut, en effet, que la diminution de la pression colloïdo-osmotique du sang amène, tantôt un bilan d'eau positif et la formation d'œdème, tantôt au contraire une augmentation de la diurèse et l'élimination de l'eau retenue. On a vu qu'une modification immédiate *in vitro* de la pression colloïdo-osmotique d'un sérum ne peut être obtenue que par des interventions grossières qui dépassent de loin tout ce qui est possible dans les conditions biologiques. Il en est de même *in vivo*. Si dans les réactions mutuelles entre les affinités pour l'eau, celle du sang jouait un rôle supérieur ou même seulement égal à celle des tissus, l'injection intraveineuse d'une grande quantité d'eau devrait être suivie, chez les différents individus normaux, d'une oscillation de la pression colloïdo-osmotique sanguine dans la même direction. Or, l'expérience montre qu'il n'en est rien. L'intervention à but contraire, à savoir l'essai d'augmenter la pression colloïdo-osmotique sanguine par l'injection de solutions colloïdales concentrées fournit un résultat analogue : cette intervention provoque, non pas une augmentation, mais une diminution de cette force, parce que la contre-régulation tissulaire entre immédiatement en jeu. Les résultats des recherches sur l'action des diurétiques,

l'influence, sur la pression colloïdo-osmotique, de la teneur de la nourriture en chlorure de sodium et de l'équilibre acides-bases montrent nettement que c'est l'état des tissus qui est l'essentiel. Les tissus sont, du point de vue physico-chimique, un système beaucoup plus complexe que le plasma sanguin et, par conséquent, bien plus susceptibles que celui-ci d'être le siège d'une régulation. L'intervention de la pression colloïdo-osmotique du sang dans les échanges locaux de liquide entre le sang et les tissus ne saurait être contestée. Mais si nous remontons à l'origine d'une modification locale ou générale du métabolisme de l'eau, nous devrions toujours la trouver dans un système tissulaire, si nos connaissances des processus qui s'y déroulent n'étaient pas encore par trop insuffisantes en beaucoup de cas.

De cette conception de base, il résulte le tableau suivant des phénomènes du métabolisme de l'eau [385]. Pendant la circulation dans une région de l'organisme, il se produit des actions mutuelles entre le sang et les tissus à travers la surface énorme des parois capillaires, que l'on doit d'ailleurs considérer, non pas comme une simple membrane inerte, mais comme une partie des tissus. Il est évident que dans ces conditions, les affinités du sang et des tissus pour l'eau tendront vers un équilibre. Les processus agissant dans ce sens seront soumis aux règles dont SCHADE [517-519, 522, 523] a trouvé l'existence dans ses expériences sur le capillaire artificiel; il n'y aura qu'une seule différence avec l'opinion de SCHADE: c'est que l'état des tissus joue un rôle bien plus essentiel que la pression colloïdo-osmotique du sang ⁽⁶⁹⁾. Car dans les

(69) Pour cette supériorité du rôle des tissus sur celui du sang, on trouve d'ailleurs, dans la bibliographie, de nombreux arguments, dont la valeur est parfois méconnue par leurs propres auteurs. On ne citera ici, comme exemple, que deux de ces observations:

1° Après l'administration de grandes quantités d'eau par la bouche, la pression colloïdo-osmotique du sang artériel montre régulièrement une baisse passagère, tandis que celle du sang veineux subit des modifications désordonnées dans les deux sens. KYLIN [303] veut que cette observation parle en faveur de la théorie de SCHADE. Envisagée sans parti pris, elle paraît plutôt prouver que les mouvements de liquide à travers les parois capillaires dépendent beaucoup plus de l'état des tissus que de la pression colloïdo-osmotique du sang.

2° Après la mise d'un garrot sur le bras, la pression colloïdo-osmotique du sang de la veine cubitale s'élève nettement au-dessus de celle du sang

branches artérielles de tous les capillaires de l'organisme, il n'y a qu'une seule pression colloïdo-osmotique ou presque, tandis que les influences tissulaires peuvent se modifier rapidement selon les besoins. La pression capillaire elle-même, qui, pour les défenseurs de la conception classique, représente l'antagoniste essentiel de la pression colloïdo-osmotique, n'est, dans une large mesure, qu'une fonction des données tissulaires. En effet, la vitesse du courant et la pression hydrostatique — les expériences de LANDIS [320-326] sont là pour le prouver — peuvent varier d'un capillaire à celui qui l'avoi sine immédiatement. Or, il vaut la peine d'être rappelé expressément que ces variations traduisent, en premier lieu, l'état du tissu que traversent les capillaires respectifs ; car il est bien connu que les diamètres de l'artériole et du capillaire et, par conséquent, la vitesse du courant de leur contenu et la pression pesant sur leurs parois sont soumis à une régulation très sensible par l'activité des cellules environnantes (KROGH [281]). Et ce n'est là qu'un seul parmi les nombreux facteurs par lesquels le tissu alimenté par les capillaires intervient dans l'équilibre qui tend à s'établir ⁽⁷⁰⁾. L'affinité des cellules et des substances intercellulaires pour l'eau, la tension et la structure tissulaires et d'autres données locales encore inconnues joueront, elles aussi, dans ce mécanisme, des rôles plus importants que la pression colloïdo-osmotique, toujours pour la simple raison de leur variabilité relativement plus grande. Dans chaque capillaire d'un réseau, la pression colloïdo-osmotique pourra ainsi, théoriquement, subir des modifications différentes. La pression colloïdo-osmotique du sang qui, dans les veines macroscopiques, quitte une région du corps, n'est

artériel. Or, contrairement à ce que l'on pourrait penser, la différence entre les deux pressions atteint des valeurs d'autant moins grandes que la pression colloïdo-osmotique du sang artériel est plus basse. Donc, moins la force qui attire de l'eau dans le sang est grande, moins il passe de liquide de la circulation dans les tissus pendant la congestion veineuse, ce qui doit rester incompréhensible pour les partisans de la théorie classique (STEFANUTTI [553]).

(70) Contrairement à ce que l'on lit couramment dans les publications concernant le métabolisme de l'eau, cet équilibre n'est d'ailleurs très probablement jamais atteint *in vivo*. Ce qui caractérise la vie, c'est précisément le maintien d'une différence minimum entre les forces antagonistes, d'une certaine quantité d'énergie libre (L'« épictèse » de LAPICQUE [330 a]). L'équilibre parfait, c'est la mort.

que la résultante des affinités pour l'eau, certainement plus ou moins inégales, des minuscules filets de sang qui y confluent. La teneur totale en eau d'une telle région restant, dans les conditions normales, à peu près constante, la pression colloïdo-osmotique du sang dans les veines accessibles à la ponction est pratiquement identique à celle du sang artériel. Dès que cependant l'affinité pour l'eau d'une partie suffisamment étendue de l'organisme subit une modification assez profonde, celle-ci entraînera une oscillation de même sens de la pression colloïdo-osmotique du sang dans la circulation générale. Les tissus des autres régions s'adapteront à cette nouvelle situation, soit passivement par l'augmentation de leur hydratation, soit de manière active par la modification contre-régulatrice d'un autre des multiples facteurs en jeu. Dans le cadre de cette conception, le rein (comme par ailleurs aussi, mais dans une mesure plus restreinte, toute autre glande à sécrétion externe) se distingue des autres organes uniquement par le pouvoir de déverser l'eau superflue, non seulement dans les voies sanguines et lymphatiques, mais aussi dans les conduits excréteurs qui, du point de vue du métabolisme de l'eau, appartiennent déjà au monde extérieur. En résumé, c'est l'activité cellulaire qui règle la pression colloïdo-osmotique sanguine, dont les variations ne sont que l'expression de la situation dans les différents organes et tissus.

Cette conception permet de donner, sinon une explication intégrale, il s'en faut, du métabolisme de l'eau, du moins une interprétation plus logique des résultats des recherches sur la pression colloïdo-osmotique que la théorie humorale. Les faits enregistrés dans le domaine de la physiologie comparée constituent, à ce sujet, un exemple instructif. Pour la théorie classique, ils restent des constatations vides de sens, sinon contraires aux prévisions. Par un raisonnement strictement logique partant de cette conception, KROGH [281] est arrivé à formuler, comme on l'a vu dans un chapitre précédent, l'hypothèse d'une relation entre la hauteur du cœur d'un animal au-dessus du sol et la pression colloïdo-osmotique de son sang ; en effet, si la théorie de STARLING était juste, cette force devrait être proportionnelle à la pression hydro-

statique du sang dans les capillaires des parties les plus basses du corps. Or, il suffit de comparer, par exemple, les pressions colloïdo-osmotiques du sang du cheval et du cobaye pour voir qu'une telle relation n'existe pas. D'autre part, la pression hydrostatique dans un corps immergé dans l'eau étant contre-balancée partout par la pression extérieure, KROGH souligne que chez les animaux aquatiques, tous les capillaires peuvent être considérés comme étant à la hauteur du cœur, et suppose que chez ces êtres, une pression colloïdo-osmotique très faible devrait suffir pour compenser la pression capillaire ⁽⁷¹⁾. Or, les pressions colloïdo-osmotiques enregistrées chez les Téléostéens marins atteignent presque la hauteur de celles du sérum des grands mammifères terrestres. Puisque l'expérience fournit ainsi un résultat en opposition éclatante avec celui d'un raisonnement de logique incontestable, la conclusion s'impose que c'est le point de départ de ce raisonnement qui est erroné.

La physiologie comparée de la pression colloïdo-osmotique du milieu intérieur est riche en de tels arguments contre la théorie classique. L'absence d'une relation entre la pression capillaire et la pression colloïdo-osmotique du sang ressort d'une manière particulièrement nette de la comparaison des résultats obtenus avec les sangs des Sélaciens et des Téléostéens marins. La pression colloïdo-osmotique du sérum des poissons osseux est, en moyenne, de 16 %_m d'eau, celle des poissons cartilagineux est de 4,5 %_m d'eau environ. D'après la théorie de STARLING, la

(71) KROGH écrit : « When the body is immersed in water, the hydrostatic pressure is everywhere counterbalanced and all the capillary systems can be considered as being at the level of the heart. This is probably of some importance for large aquatic animals such as whales which should therefore, in spite of their enormous size, require only a low colloid osmotic pressure to prevent filtration ». KROGH ne mentionne expressément que les baleines, dont la pression colloïdo-osmotique n'a, pour des raisons faciles à comprendre, pas encore été mesurée. Il va cependant sans dire que son raisonnement doit s'appliquer, a fortiori, aux animaux aquatiques de taille plus faible et d'organisation moins avancée également. Car si une pression colloïdo osmotique faible suffit pour contre-balancer la pression hydrostatique dans les capillaires des animaux aquatiques de taille énorme et pour maintenir ainsi l'équilibre entre exsudation dans les tissus et résorption dans les vaisseaux, l'existence d'une pression colloïdo-osmotique élevée chez des êtres aquatiques de faible volume devient nettement incompréhensible.

pression capillaire des Téléostéens marins devrait donc être presque quatre fois plus élevée que celle des Séla-ciens. Or, d'après les quelques auteurs qui ont mesuré cette pression (SCHÖNLEIN et WILLEM [529, 530], BRÜ-NINGS [72], et d'autres) il n'en est rien : chez les deux groupes de poissons indifféremment, la pression sanguine, de 10 %_m d'eau environ dans l'aorte descendante, devient nulle ou presque dans les capillaires et négative dans les veines. On ne voit pas très bien comment une tension capillaire égale ou presque à zéro pourrait tenir la balance à une pression colloïdo-osmotique de 16 %_m d'eau d'une part, et à une pression colloïdo-osmotique de 4,5 %_m d'eau seulement de l'autre, s'il n'y intervenait pas un facteur de première importance situé au-delà des parois capillaires, dans les tissus ⁽⁷²⁾.

Pour la théorie humorale du métabolisme de l'eau, toutes les recherches sur la physiologie comparée de la pression colloïdo-osmotique du milieu sont d'ailleurs restées, en fin de compte, absolument stériles. En effet, la relation, qui ressort nettement de ces recherches, entre l'organisation générale des êtres vivants et la pression colloïdo-osmotique de leur milieu intérieur n'a aucun sens et n'avance nullement les conceptions de physiologie générale tant que l'on s'obstine à chercher le « rôle » de cette pression dans l'organisme. Elle apparaît, au contraire,

(72) La comparaison des Téléostéens marins et dulçaquicoles mène d'ailleurs à la même conclusion, bien que la différence entre les pressions colloïdo-osmotiques de ces deux groupes de poissons soit moins importante. Un autre argument de poids contre la théorie de STARLING est fourni par les observations de CAMPBELL et TURNER [80, 80 a], de KEYS et HILL [268] et de TURNER [573 b], mentionnées dans la première annotation à la page 111 : c'est l'absence de tout œdème en dépit de la chute importante de la pression colloïdo-osmotique que l'on observe chez les Vertébrés inférieurs pendant l'inanition. KEYS et HILL soulignent eux-mêmes qu'il n'y a que deux explications possibles de ce phénomène : ou la théorie classique n'est pas juste, ou la pression hydrostatique dans les capillaires diminue pendant l'inanition proportionnellement à la baisse de la pression colloïdo-osmotique. KEYS et HILL se décident provisoirement pour l'adoption de cette dernière supposition. L'auteur de ces lignes, au contraire, la considère comme très peu probable et préfère ajouter ces résultats à la série toujours croissante des faits incompatibles avec la théorie de STARLING. TURNER, à la suite de ces observations, en arrive même à mettre en doute toute participation des protéines sériques et de leur pression osmotique aux échanges d'eau ; pour cet auteur, le rôle de ces protéines devient ainsi purement nutritif.

intelligible et logique dès que l'on considère les variations de la pression colloïdo-osmotique du sang, non pas comme la cause, mais comme la conséquence des phénomènes tissulaires. L'ascension continue de la pression colloïdo-osmotique du milieu intérieur au cours du progrès de l'organisation générale n'est alors que l'expression du fait bien connu que, pendant cette évolution, la teneur des tissus en eau va en diminuant, tandis que la liaison de l'eau aux constituants protoplasmiques se consolide de plus en plus.

Considérée de ce point de vue, la diminution de la pression colloïdo-osmotique du milieu intérieur lors de l'adaptation à la vie dans l'eau douce devient, elle aussi, compréhensible. En effet, dans les quelques cas où l'on a déterminé les variations de l'hydratation des tissus d'un animal en fonction de la concentration du milieu extérieur, on a trouvé que la teneur des tissus en eau augmente quand la salinité du milieu décroît (FIRLY [154 a], PIEH [469 a], DRILHON [114 a]).

Dans la physiologie humaine comme dans la physiologie comparée, le degré d'hydratation et l'avidité pour l'eau des tissus se reflètent dans la pression colloïdo-osmotique du sang. La diminution progressive de la teneur en eau des tissus qui se poursuit au cours de la vie et surtout à son début, entraîne l'ascension, rapide chez le nourrisson, très lente plus tard, de la pression colloïdo-osmotique sanguine. Les valeurs très basses de cette force, d'autre part, que l'on constate chez les asthéniques s'expliquent par la faible turgescence des tissus de ce type de constitution. Sous l'influence de la dépression atmosphérique, la pression colloïdo-osmotique du sang augmente ; or, on sait que la vie dans la haute altitude fait décroître l'hydratation des tissus (LÆWY [353]). La teneur en eau des tissus augmente avec la quantité de sodium (sous forme de chlorure ou de bicarbonate) contenue dans la nourriture ; leur turgescence diminue quand l'équilibre acides-bases se déplace vers le côté acide ; l'une et l'autre de ces modifications ont pour résultat une diminution de l'avidité des tissus pour l'eau, qui se traduit par une baisse de la pression colloïdo-osmotique.

L'effet des hormones et des maladies endocriniennes sur la pression colloïdo-osmotique du sang s'explique également par des phénomènes tissulaires. La thyroïdine fait diminuer l'avidité des tissus pour l'eau. Son application expérimentale et sa surproduction spontanée dans la maladie de Basedow entraînent, par conséquent, une baisse de la pression colloïdo-osmotique, tandis que son manque, dans le myxœdème, s'accompagne d'un accroissement de cette force ; la peau myxœdémateuse, tout en contenant plus d'eau qu'à l'état normal, donne, en effet, cliniquement l'impression de sécheresse et d'une consistance bien différente de celle que l'on trouve dans les hydropisies proprement dites. L'insuline, elle, donne lieu à une telle hydropisie véritable ; par conséquent, son action se traduit par une diminution de la pression colloïdo-osmotique du sang. Quant à l'hormone post-hypophysaire, il n'est pas encore sûr qu'elle entraîne une modification des tissus en général ; en attendant, la diminution de la pression colloïdo-osmotique qui s'observe souvent après son application, peut être ramenée à la restriction de l'activité rénale qu'elle provoque.

Dans les troubles du métabolisme de l'eau au cours des maladies cardiaques et rénales, la situation est un peu plus compliquée. La formation des œdèmes dans les cardiopathies est certainement favorisée par l'augmentation de la pression capillaire. Mais celle-ci n'y joue pas le rôle essentiel que la théorie humorale lui attribue (voir l'observation mentionnée plus haut, p. 71, de ELWYN [133]). LANDIS [323] a montré qu'au cours d'un manque d'oxygène d'une durée de quelques minutes seulement (et pendant la congestion veineuse, dont l'effet est essentiellement le même), les capillaires deviennent facilement perméables aux protéines. Dans les maladies cardiaques, le trouble du métabolisme cellulaire qui trouve son expression dans cette augmentation de la perméabilité, ne s'arrêtera sûrement pas aux parois capillaires (qui, étant le plus près du courant sanguin, seront encore le mieux approvisionnées en oxygène), mais devra concerner, dans une mesure au moins égale, les cellules situées entre les vaisseaux capillaires. L'accumulation de produits méta-

boliques intermédiaires, de nature ou en quantité anormales, augmentera l'avidité des tissus pour l'eau ⁽⁷³⁾. A mesure que l'un ou l'autre de ces deux troubles, à savoir l'augmentation de la perméabilité capillaire ou celle de l'avidité des tissus pour l'eau, l'emporte, la pression colloïdo-osmotique du sang sera, pendant l'existence de l'œdème cardiaque, plus ou moins diminuée ou normale. Les processus pathologiques concerneront d'ailleurs autant le rein que les tissus en général et se traduiront alors par l'albuminurie, l'oligurie et l'incapacité de cet organe de rétablir la pression colloïdo-osmotique normale du sang. Dans le cadre de cette conception de l'œdème cardiaque, les chutes de la pression colloïdo-osmotique qui accompagnent ou inaugurent souvent l'élimination de l'eau retenue deviennent, elles aussi, compréhensibles. D'une part, l'amélioration de la circulation réduit l'augmentation de la pression capillaire, ce qui favorise l'entrée de liquide dans les vaisseaux. D'autre part, elle normalisera le métabolisme local et, de ce fait, fera décroître l'avidité accrue des tissus pour l'eau. Ces deux facteurs doivent amener une diminution de la pression colloïdo-

(73) D'après SCHADE et CLAUSSEN [522], et LEITER [334], l'existence d'eau libre dans les espaces tissulaires invalide d'emblée toutes les théories qui ramènent l'œdème à une augmentation de l'affinité des tissus pour l'eau. Cependant, dans la conception développée ci-dessus, il s'agit, non pas de l'affinité des cellules pour l'eau qui devrait, en effet, être « tamponnée » par l'existence d'eau dans les espaces intercellulaires, mais de l'avidité du tissu entier, ce qui n'est pas la même chose. D'abord, dans la glomérulo-néphrite et dans les cardiopathies, où la perméabilité des capillaires est accrue, le liquide tissulaire est plus riche en protéines et exerce donc une pression colloïdo-osmotique plus forte qu'à l'état normal. Mais si même on tient pour négligeable ce facteur, on n'a qu'à penser à la force considérable avec laquelle l'eau est retenue dans le sable mouillé, pour admettre que le liquide que l'on obtient par pression sur le tissu œdémateux ponctionné, ne soit pas forcément libre dans les minuscules interstices de ce tissu. D'après les expériences de HOLLAND et MEYER [237] sur la pression nécessaire pour effectuer une injection dans le tissu œdémateux, en effet, la plus grande partie de l'eau dans l'œdème est liée. Et enfin, la conception développée ci-dessus ne considère point l'augmentation de l'avidité des tissus pour l'eau comme cause unique des hydropisies, mais lui attribue seulement un rôle auxiliaire. Notons encore en marge que l'argument de LEITER [334] : « Lorsque la pression osmotique des protéines plasmatiche s'accroît au-delà du seuil critique, l'œdème disparaît, quelle que soit l'affinité hypothétique des tissus » (« When the osmotic pressure of the plasma proteins increases above the critical level, then edema disappears regardless of the hypothetical tissue affinity »), est catégoriquement démenti par les résultats des mesures.

osmotique du sang qui remonte ensuite lorsque l'activité rénale s'améliore. Cette interprétation trouve un appui dans l'observation d'une ascension plus continue de la pression colloïdo-osmotique sanguine pendant l'élimination des épanchements dans les cavités séreuses, où évidemment l'état des tissus ne peut jouer qu'un rôle beaucoup moins important.

Pendant la régression de l'œdème dans la glomérulo-néphrite, on trouve également des diminutions intercurrentes de la pression colloïdo-osmotique du sang. Dans cette maladie, les interruptions de l'ascension de cette force vers la valeur normale sont cependant moins fréquentes et moins marquées que pendant les cardiopathies. Cela est dû à ce que la formation et la disparition de l'œdème néphritique dépendent beaucoup moins de variations de la pression hydrostatique dans les capillaires que celles des œdèmes cardiaques. La glomérulo-néphrite est essentiellement une maladie des parois capillaires, non seulement du rein, mais de l'organisme entier, qui deviennent perméables aux protéines et permettent l'exsudation dans les tissus d'un liquide albumineux. La présence de ce liquide dans les espaces tissulaires entraînera très probablement des troubles du métabolisme cellulaire, troubles comparables à ceux envisagés dans le cas des cardiopathies. Comme dans ces maladies, la pression colloïdo-osmotique du sang dépendra de l'importance respective de ces deux processus, de l'inétanchéité des parois capillaires d'une part, et de l'altération du métabolisme tissulaire de l'autre.

L'œdème dans la néphrose, enfin, doit être intégralement attribué à des troubles siégeant dans les tissus. La teneur minime en protéines du liquide œdémateux dans cette maladie prouve qu'il n'y existe aucune augmentation notable de la perméabilité des capillaires. D'autre part, la formation de l'œdème néphrosique ne peut être due à la baisse de la pression colloïdo-osmotique du sang, car celle-ci se rencontre aussi dans les cas sans œdème, ne disparaît pas pendant l'élimination des hydropisies et peut même précéder de plusieurs mois leur apparition (BERNARD et GUILLEAUMIN [57]). La diminution de la

pression colloïdo-osmotique sanguine n'est d'ailleurs certainement pas due, au moins pas exclusivement, à l'albuminurie, qui ne peut y jouer tout au plus qu'un rôle auxiliaire. SALVESEN [515] et PETERS et VAN SLYKE [467] ont vu des malades qui, pendant de longs mois, perdaient, sans modification notable de la protidémie, plus de 25 grammes d'albumines par jour dans les urines ⁽⁷⁴⁾. L'auteur de ces lignes [385] a observé un cas de néphrose où pendant une assez longue période sans albuminurie, la diminution de la pression colloïdo-osmotique du sang ne montrait aucune tendance à disparaître. Il a vu, en outre, ainsi que ALDRICH [21, 22], des cas de cette maladie où l'œdème précédait l'albuminurie pendant un temps plus ou moins long. Puisque, en résumé, on ne peut ramener, ni l'existence des hydropisies à la baisse de la pression colloïdo-osmotique du sang, ni celle-ci à l'albuminurie, et que, d'autre part, il existe néanmoins, dans la néphrose, une relation étroite entre ces trois phénomènes, il est assez logique d'attribuer leur apparition à une cause commune et de les considérer tous les trois comme des expressions d'une affection des tissus en général. Rien n'est connu, jusqu'à présent, sur la nature de ce trouble qui bouleverse à un tel point la coordination des mouvements d'eau à travers les tissus qu'il reste, dans les espaces tissulaires, de l'eau libre en grande quantité. Les théories qui ont été proposées à ce sujet [augmentation de la capacité d'hydratation des colloïdes du corps (MUNK [416] ; hypothyroïdisme relatif avec trouble général du métabolisme protéique et lipidique (EPSTEIN [135-137]) ; augmentation de la désintégration cellulaire avec diminution du degré de dispersion des protéines (KOLLERT [277]) ; trouble du métabolisme des lipides (LÆWENTHAL [352]) ; augmentation de l'affinité des cellules pour l'eau (ALDRICH [21, 22]) ; etc...] ont ceci en commun qu'« il n'est pas facile de prouver qu'elles sont fausses, mais encore plus difficile de prouver qu'elles sont justes »

(74) D'après BARNETT, JONES et COHN [44], une perte quotidienne, pendant six semaines, par saignée, de 0,41 gr. de protéines plasmatiques par kilogr. de poids, ne provoque, chez le chien, aucune modification de la protidémie.

(LEITER [334]) ⁽⁷⁵⁾. L'auteur de ces lignes se refuse à ajouter une nouvelle hypothèse gratuite et stérile à celles qui existent déjà, car il croit qu'il est plus honnête et plus utile au progrès de la science de savoir, à l'occasion, avouer son ignorance. Qu'il existe, dans la néphrose, un trouble du métabolisme général, cela paraît incontestable. Les malades atteints de cette affection présentent souvent des diminutions nettes du métabolisme basal ⁽⁷⁶⁾ (AUB et DU BOIS [28], EPSTEIN et LANDE [138], HILLER, LINDER, LUNDGAARD et VAN SLYKE [231] et d'autres) et une tolérance remarquable pour la thyroïdine (EPPINGER [134], EPSTEIN [135-137], MOLNAR [411], CAMPANACCI [79], LIU [347], PLATT [473] et beaucoup d'autres). On devra donc, pour le moment, se contenter de considérer cette maladie comme un trouble du métabolisme tissulaire, dont la nature ne pourra être précisée que par des recherches ultérieures. Il est toutefois permis de penser qu'il pourrait s'agir de lésions fonctionnelles assez comparables à celles qui doivent être à la base de l'œdème dans la cachexie par inanition et de l'œdème engendré par le régime pauvre en protéines.

L'élimination de l'œdème néphrosique, de toute façon, ne peut être attribuée à un processus humoral, que les recherches les plus assidues ont été incapables de déceler, mais doit être due à une modification de l'activité des tissus. L'observation, mentionnée précédemment, de la disparition intégrale d'épanchements néphrosiques dans les cavités séreuses sans intervention de la moindre variation des pressions colloïdo-osmotiques du transsudat et du sang, ne peut s'expliquer que par le transport actif du liquide, de la cavité séreuse dans le sang, par les cellules de la membrane séreuse.

(75) « ...as insusceptible of disproof as... difficult to prove. ». — Après avoir soumis à une critique judicieuse toutes ces théories, LEITER s'est gardé autant que l'auteur de ces lignes d'en proposer une autre. Il est toutefois partisan convaincu de l'origine humorale des œdèmes.

(76) Chez les chiens rendus œdémateux par plasmapharèse, BARKER et KIRK [43] ont d'ailleurs constaté des diminutions analogues du métabolisme basal, ce qui jette un certain doute sur l'origine purement humorale de cet œdème et fait plutôt supposer que l'appauvrissement du sang en protéines au cours de ces expériences entraîne des lésions fonctionnelles des tissus.

Le travail du rein ne peut, lui non plus, se comprendre si l'on n'admet pas une telle activité des cellules de cet organe. Quoi qu'en aient dit LUDWIG [354], STARLING [550-552], WHITE [599], CUSHNY [100], AMBARD et SCHMID [23], REHBERG [483, 484], PETERS [466] et d'autres, le rein ni même l'appareil glomérulaire seul ne peuvent être considérés comme une sorte de simple trop-plein, un ultrafiltre dont le débit ne dépend que de la pression de filtration et de la pression colloïdo-osmotique de son contenu. Que le rein joue un rôle dans la régulation de la pression colloïdo-osmotique du sang, cela va presque sans dire, étant donné qu'il constitue le seul émonctoire par lequel, dans les conditions normales, l'organisme puisse se débarrasser de quantités d'eau importantes et variables selon les besoins. Les résultats que VON PEIN [454] et HÆBLER et ses collaborateurs [211-213] ont obtenus à ce sujet, ne font que confirmer l'existence d'un mécanisme que personne n'a jamais pu mettre en doute. Mais bien que NI et REHBERG [428] aient trouvé que, dans certaines conditions, la production d'urine baisse lorsque la pression colloïdo-osmotique sanguine augmente, l'activité rénale n'est pas soumise à une régulation immédiate par cette force. Cela ressort nettement des recherches sur l'action des diurétiques et des hormones, qui montrent que, dans quelques cas, la diurèse augmente en dépit d'un accroissement de la pression colloïdo-osmotique, tandis que dans d'autres, elle baisse bien que celle-ci diminue. L'absence d'une relation entre la pression colloïdo-osmotique du sang et l'activité rénale est surtout prouvée par les observations effectuées au cours de la diurèse aqueuse qui s'avère tout à fait indépendante des variations de cette force. On ne peut que répéter, à ce propos, ce qui a déjà été dit plus haut : la diminution de la pression colloïdo-osmotique du sang est, pour la théorie humorale, le *deus ex machina* qui fait la pluie et le beau temps; tantôt elle rend positif le bilan d'eau et amène des hydropisies, tantôt elle favorise la diurèse et l'élimination de l'eau retenue. Dans le cadre de la conception de l'auteur de ces lignes, c'est le tissu rénal qui est, tout comme les tissus en général, le siège des processus régulateurs, processus adaptés à ce niveau

comme dans tout organe différencié, aux fonctions particulières.

Si cette conception attribue ainsi à l'activité tissulaire la plupart des phénomènes du métabolisme de l'eau, cela ne veut pas dire qu'elle suppose l'intervention de forces « vitales » obscures. L'auteur de cet ouvrage considère autant que STARLING comme « un procédé non scientifique et pour ainsi dire lâche de faire appel à une activité vitale comme à une sorte de divinité irresponsable pour expliquer les irrégularités dans les résultats expérimentaux » ⁽⁷⁷⁾. Et il est d'accord avec PETERS sur le fait qu'« il est plus facile de souligner les faiblesses de la théorie proposée par STARLING (et par DRINKER et FIELD) que d'en construire une autre qui serait exempte d'objections » ⁽⁷⁸⁾. Mais il croit que la science est mieux servie par l'aveu des lacunes de ses connaissances que par l'échafaudage de théories artificielles qui ne peuvent cacher ces lacunes que provisoirement et au prix de déformations de la réalité. Il n'y a aucun doute que les processus qui se déroulent dans le tissu vivant ne soient régis par les mêmes lois physico-chimiques qui se manifestent dans les réactions *in vitro*. Cependant, les forces qui s'exercent dans les structures microscopiques de la matière vivante, sont tellement complexes et variables et dépendent à un tel point les unes des autres qu'il est aussi impossible, pour le moment, de comprendre leur ensemble que de les étudier séparément. Les efforts des différents auteurs qui ont essayé de pénétrer les phénomènes des mouvements de l'eau dans les tissus (SCHADE [524, 525], M. H. FISCHER [156, 157], G. H. FISCHER et FODOR [155, 165] et d'autres), ont abouti à des conceptions statiques et, par conséquent, insuffisantes pour expliquer les processus essentiellement dynamiques dont il s'agit. Tant que subsiste cette ignorance absolue de ce qui, du point de vue du métabolisme de l'eau, se passe dans les tissus, il est plus prudent et plus

⁽⁷⁷⁾ « To call in vital activity as a sort of irresponsible deity to explain irregularities in our experimental results is an unscientific and I might say cowardly device » [551].

⁽⁷⁸⁾ « It is easier to point to weaknesses in the theory which STARLING and DRINKER and FIELD have proposed, than to construct another which is free from objections » [466].

scientifique de ne rien présumer à ce sujet que de formuler des suppositions non fondées. En attendant, la mesure de la pression colloïdo-osmotique du sang est, comme certaines autres méthodes et peut-être mieux qu'elles, capable de procurer des notions sommaires sur la direction générale de l'ensemble des forces en jeu dans la régulation du métabolisme de l'eau. Et « il est probable qu'un contrôle adéquat des forces élémentaires, telles que la pression colloïdo-osmotique et la pression capillaire, rendra plus simple et plus productive la recherche des facteurs encore inconnus » (LANDIS) ⁽⁷⁹⁾.

On doit toutefois remarquer que même la connaissance intime des phénomènes tissulaires ne permettrait pas plus de comprendre intégralement le métabolisme de l'eau et ses troubles que les recherches sur le sort des hydrates de carbone dans la cellule n'ont suffi pour élucider l'ensemble du métabolisme de ces corps et le diabète sucré. En fin de compte, le problème du métabolisme de l'eau revient, comme MC LEAN [373] surtout l'a judicieusement souligné, à un problème de corrélation. La relation, constante malgré la multitude d'influences exogènes et endogènes, entre les volumes du sang et du corps, relation qui, dans les troubles du métabolisme de l'eau, change seulement de valeur absolue, mais non pas de nature, doit être le fait d'une régulation neuro-hormonale. Ce mécanisme neuro-hormonal s'exerce, de manière immédiate, sur les tissus et, par l'intermédiaire de ceux-ci, sur la pression colloïdo-osmotique des liquides biologiques.

(79) « It seems probable, however, that adequate control of these elementary forces will make the search for other factors both simpler and more productive. » [327].

CONCLUSIONS

La pression colloïdo-osmotique est une force complexe dans laquelle entrent, outre la pression osmotique vraie des particules colloïdales, leur pression d'hydratation, et la pression osmotique des cristalloïdes inégalement répartis sur les deux côtés de la membrane par le fait de l'équilibre de DONNAN.

La pression colloïdo-osmotique des liquides biologiques est déterminée presque exclusivement par le taux des protéines et le rapport de leurs fractions. Dans les limites des variations biologiquement possibles, l'influence des ions diffusibles sur la pression colloïdo-osmotique est très petite, celle des non-électrolytes non colloïdaux nulle, et celle des lipides, sinon également nulle, du moins négligeable.

Selon la théorie de STARLING et ses modifications (théories de SCHADE, de KROGH et de DRINKER et FIELD), les échanges d'eau à travers les parois capillaires seraient réglés par le jeu de deux forces antagonistes : la pression hydrostatique tendrait à faire passer de l'eau dans les tissus, tandis que la pression colloïdo-osmotique du sang attirerait de l'eau dans la circulation. Il existe, en effet, une certaine relation entre le degré d'hydratation des tissus et la pression colloïdo-osmotique du sang qui y circule. Cette relation est cependant loin d'être assez étroite pour que l'on puisse admettre que les variations de la pression colloïdo-osmotique soient le facteur essentiel des mouvements de l'eau dans l'organisme. De nombreux résultats obtenus dans les domaines de la physiologie expérimentale et comparée, de la pathologie spontanée et expérimentale et de la pharmacologie contredisent la théorie de STARLING. Cela provient de ce que celle-ci néglige tout à fait le rôle que doivent jouer les tissus dans les échanges d'eau à travers les parois capillai-

CONCLUSIONS

res. Depuis huit ans, l'auteur de la présente thèse considère la pression colloïdo-osmotique du sang, non plus comme le régulateur, mais au contraire comme l'expression des processus tissulaires. Cette conception permet de donner, sinon une explication intégrale, il s'en faut, du métabolisme de l'eau, du moins une interprétation plus logique des résultats des recherches sur la pression colloïdo-osmotique que la théorie humorale.

Vu :

LE DOYEN,
JEAN LÉPINE.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
A. POLICARD.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 6 Janvier 1939.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
A. LIRONDELLE.

BIBLIOGRAPHIE

Les publications dont le numéro est précédé de la lettre M contiennent des indications méthodiques. Le numéro de certains mémoires est précédé d'un astérisque ; ces mémoires ne sont pas cités dans le texte, les uns ne touchant son sujet que par des indications méthodiques (*M), les autres ayant été inaccessibles à son auteur.

1. ABE, S. I. — Studien über den Wasserhaushalt bei gestörter Leberfunktion. Wasserversuch an sog. lebersperrlosen Tieren und kolloid-osmotischer Druck des Blutes bei gestörter Leberfunktion. Ein Beitrag zur Entstehung der hepatalen Wasserhaushaltsstörung. *Tohoku J. exp. Med.*, t. 17, p. 412 (1931).
2. ABEL, J. J., L. G. ROWNTREE et B. B. TURNER. — Plasma removal with return of corpuscles (Plasmapheresis). *J. of Pharmacol.*, t. 5, p. 625 (1914).
3. ABRAMI, P. — La néphrose lipodique. *Journées méd. de Bruxelles*, 25 juin, 1931.
4. — B. FONTAINE, LICHTWITZ et LAUDAT. — Forme azotémique pure d'une amylose rénale. *Bull. Mém. Soc. Hôp. Paris*, 1931, p. 753.
5. — — — — — Etudes sur l'amylose rénale. Modifications de l'équilibre protido-lipidique au cours de l'amylose. Indépendance du syndrome humoral et des manifestations cliniques. *Bull. Mém. Soc. Hôp. Paris*, 1931, p. 1345.
6. — et R. WALLICH. — Modifications du sérum sanguin au cours des cirrhoses du foie avec ascite. Inversion du rapport sérines-globulines. *C. R. Soc. Biol.*, t. 101, p. 291 (1929).
7. — — — et P. FOUQUET. — Syndrome humoral dit de néphrose au cours de néphrites chroniques. Son influence sur l'évolution des œdèmes. *Bull. Mém. Soc. Hôp. Paris*, 1932, p. 17.
8. — — — et R. WORMS. — Protéïnémie normale au cours d'une néphrite aiguë avec anasarque. Effets de l'injection intra-veineuse de chlorure de sodium en solution hypertonique. *Bull. Mém. Soc. Hôp. Paris*, 1930, p. 1536.
9. ACHARD, Ch., M. BARIÉTY et A. CODOUNIS. — Les variations de l'équilibre protéique du sérum dans la tuberculose pulmonaire. *Bull. Acad. Méd.*, t. 102, p. 153 (1929).
10. — R. CACHERA et A. CODOUNIS. — Troubles humoraux dans un cas d'anasarque sans néphrite. *Bull. Acad. Méd.*, t. 105, p. 229 (1932).
11. — et A. CODOUNIS. — Quelques cas de néphrose lipodique. *Bull. Mém. Soc. Hôp. Paris*, 1930, p. 883.
12. — A. GRIGAUT et A. CODOUNIS. — La part des protéides et des lipides dans l'indice réfractométrique et dans la pression osmotique des protéides du sérum sanguin. *Sang.*, t. 4, p. 385 (1930).

13. ACHARD, Ch., A. GRIGAUT et A. CODOUNIS. — Les variations pathologiques de la pression colloïdo-osmotique des protéines et de la composition protéinique du sérum sanguin. *Bull. Soc. Chim. biol.*, t. 12, p. 417 (1930).
14. — — — — — et A. BOUTROUX. — Sur le quotient albumineux du sérum. *Bull. Acad. Méd.*, t. 101, p. 725 (1929).
15. ADAIR, G. S. — The application of Daltons law of partial pressures in the interpretation of the osmotic pressures of proteins. *Skandin. Arch. Physiol.*, t. 49, p. 76 (1926).
16. — — — — — A theory of partial osmotic pressures and membrane equilibria, with special reference to the application of Daltons law to hæmoglobin solutions in the presence of salts. *Proc. roy. Soc. Lond. A.*, t. 120, p. 573 (1928).
17. — — — — — The thermodynamic analysis of the observed osmotic pressures of protein salts in solutions of finite concentration. *Proc. roy. Soc. Lond. A.*, t. 126, p. 16 (1929).
18. — — — — — et M. E. ROBINSON. — The analysis of the osmotic pressures of the serum proteins, and the molecular weights of albumin and globulins. *Biochem. J.*, t. 24, p. 1864 (1930).
19. ADAMSON, L., et H. E. ROAF. — The effect of acid and alkali on the osmotic pressure of serum proteins. *Biochem. J.*, t. 3, p. 422 (1908).
20. ADOLPH, E. F., M. J. GERBASI et M. L. LEPORE. — Rate of entrance of fluid into blood in hemorrhage. *Amer. J. Physiol.*, t. 104, p. 502 (1933).
21. ALDRICH, C. A. — A study of the clinical course of generalized edema. *J. amer. med. Assoc.*, t. 84, p. 481 (1925).
22. — — — — — The treatment of nephrosis. Observations on seven cases. *Amer. J. Dis. Childr.*, t. 32, p. 163 (1926).
23. AMBARD, L., et F. SCHMID. — Diurèse et pression osmotique des albumines. *C. R. Acad. Sci.*, t. 186, p. 467 (1928).
24. AMBERSON, W. R., J. FLEXNER, F. R. STEGGERDA, A. G. MULDER, M. J. TENDLER, D. S. PANKRATZ et E. P. LAUG. — On use of Ringer-Locke solutions containing hemoglobin as substitute for normal blood in mammals. *J. cellul. a. comp. Physiol.*, t. 5, p. 359 (1934).
25. — — — — — J. B. STANBURY et E. WARWEG. — Total plasmapheresis. *Amer. J. Physiol.*, t. 116, (Proc.) 1 (1936).
- 25a. ARAI, K. — Ueber das Verhalten der Eiweisskörper und des kolloid-osmotischen Druckes des Blutes im hyperthyreotischen Zustand. *Tohoku J. exp. Med.*, t. 31, p. 568 (1937).
26. ARMAN, G. — Studien über den kolloid-osmotischen (onkotischen) Druck. Ueber den kolloid-osmotischen Druck des Blutes nach Ableitung von grösseren Mengen von Pleuraexsudat. *Zs. exper. Med.*, t. 85, p. 853 (1932).
27. ATCHLEY, D. W., R. F. LOEB et E. M. BENEDICT. — Certain applications of the Donnan equilibrium to human blood serum. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, t. 20, p. 238 (1923).
28. AUB, J. C., et E. F. DUBOIS. — Clinical calorimetry. The respiratory metabolism in nephritis. *Arch. int. Med.*, t. 19, p. 865 (1917).

29. AUBEL, E., P. MAURIAC et BOUTIRON. — Rôle de l'équilibre minéral dans les œdèmes expérimentaux. *C. R. Soc. Biol.*, t. 95, p. 557 (1926).
30. AUBERTIN, E., et F. SAPPEY. — Traitement de l'anémie aiguë par saignée chez le chien à l'aide d'une injection intraveineuse d'une solution d'hémoglobine de cheval. *C. R. Soc. Biol.*, t. 121, p. 233 (1936).
31. — C. WANGERMEZ et F. SAPPEY. — Influence de la pression colloïdale osmotique des solutions d'hémoglobine hétérogène sur leur toxicité ou leur innocuité en injection intraveineuse chez le chien. *C. R. Soc. Biol.*, t. 121, p. 236 (1936).
32. AUSTIN, J. H., et A. C. MCGUINNESS. — A precaution concerning the treatment of edema by intravenous administration of acacia. *Trans. Ass. Am. Physicians*, t. 48, p. 276 (1933).
33. AUTRET, A. — La protéinémie normale de l'Annamite au Tonkin. *Bull. Soc. Path. exot.*, t. 30, p. 45 (1937).
34. BARATH, E. — Klinische Beiträge zum Verhalten des onkotischen (kolloidosmotischen) Druckes. Der onkotische Druck im Serum des arteriellen und venösen Blutes bei Kranken mit und ohne Störungen im Wasserhaushalt. *Zs. klin. Med.*, t. 114, p. 702 (1930).
35. — Der kolloidosmotische Druck im arteriellen und venösen Blute und dessen Bedeutung im Wasserhaushalt. *Zs. klin. Med.*, t. 120, p. 370 (1932).
36. — et H. ELIAS. — Klinische Beiträge zum Verhalten des onkotischen (kolloidosmotischen) Druckes. Der onkotische Druck im Serum des arteriellen und venösen Blutes bei Kreislaufstörungen. *Zs. klin. Med.*, t. 114, p. 708 (1930).
37. — J. KISS et E. VON DOBOZY. — Experimentelle Untersuchungen über die Rolle von physikalisch-chemischen Faktoren bei dem Zustandekommen von Ergüssen in seröse Höhlen. *Zs. exper. Med.*, t. 81, p. 17 (1932).
38. — et C. VON MAGYARY. — Experimentelle Untersuchungen über die Oedembereitschaft in der Gravidität. *Zbl. Gynäk.*, t. 54, p. 2434 (1930).
39. — et P. WEINER. — Ueber physikalisch-chemische Grundlagen der Oedembereitschaft bei Schwangerschaft und Fettsucht. *Zs. klin. Med.*, t. 125, p. 243 (1934).
40. — — Ueber Veränderungen des onkotischen Druckes und des Bluteiweissbildes und deren Bedeutung in der Pathogenese des Diabetes insipidus. *Zs. klin. Med.*, t. 127, p. 186 (1934).
41. — — Ueber hyperonkische Formen von Diabetes insipidus. *Klin. Wochens.*, t. 13, p. 414 (1934).
42. BARKER, M. H. — A renal lesion following plasmapheresis. *Proc. Soc. exp. Biol. & Med.*, t. 27, p. 608 (1930).
43. — et E. J. KIRK. — Experimental edema (nephrosis) in dogs in relation to edema of renal origin in patients. *Arch. int. Med.*, t. 45, p. 319 (1930).

44. BARNETT, C. W., R. B. JONES et R. B. COHN. — The maintenance of a normal plasma protein concentration in spite of repeated loss by bleeding. *J. exper. Med.*, t. 55, p. 683 (1933).
45. BAYLISS, W. — Viscosity and intravenous injection of saline solutions. *J. of Physiol.*, t. 50, p. 23 (1916).
46. — — — The action of gum acacia on the circulation. *J. of Pharmacol.*, t. 15, p. 29 (1919).
47. — — — et E. A. STARLING. — Observations on venous pressures and their relationship to capillary pressure. *J. of Physiol.*, t. 16, p. 159 (1894).
48. BECHHOLD, H. — Die Kolloide in Biochemie und Medizin. Leipzig 1929.
49. BECKMANN, K. — Oedemstudien. Untersuchungen über den Eiweissgehalt und intermediären Zucker-, Wasser-, Harnsäure- und Kochsalzwechsel bei verschiedenen Oedemformen. *D. Arch. klin. Med.*, t. 135, p. 39 (1921).
50. — — — Oedemstudien. A. BURMEISTER. : Ueber den Einfluss von Diuretin auf den Quellungszustand des Serumeiweisses bei verschiedener Reaktionslage des Organismus. *Arch. exp. Path. u. Pharm.*, t. 118, p. 211 (1926).
51. — — — E. BASS, R. DÜRR et G. DROSIHN. — Stoffwechsel- und Blutveränderungen nach Nierenexstirpation. Eiweissverschiebungen und Aenderungen des chemisch-physikalischen Verhaltens des Plasmaeiweisses. *Zs. exper. Med.*, t. 53, p. 420 (1926).
52. BENDIEN, W. M., et J. SNAPPER. — Der kolloidosmotische Druck und die Oedemfrage. *Klin. Wochens.*, t. 12, p. 379 (1933).
53. BENNETT, T. J., E. C. DODDS et J. D. ROBERTSON. — A study of plasma protein loss with oedema but without proteinuria, and its bearing on the concept of nephrosis. *Lancet*, 1930 II, 1006.
54. BENNHOLD, H. — Ueber die Vehikelfunktion der Serumeiweisskörper. *Ergeb. inn. Med.*, t. 42, p. 273 (1932).
55. BENÖ, P. — Tendence aux œdèmes et lipoides. (Hongrois). *Magy. orv. Arch.*, t. 30, p. 463 (1929).
- * 56. BERETERVIDE, J. J., et C. RECHNIEWSKI. — Las variaciones de la tensión osmótica de las proteínas consecutivas a la ingestión de aguas diuréticas de Rosario de la Frontera. *Prensa méd. Argent*, t. 23, p. 1744 (1936).
57. BERNARD, E., et GUILLEAUMIN. — Signes humoraux de néphrose lipoidique succédant à une néphrite aiguë et précédant pendant plusieurs mois l'apparition des œdèmes. *Bull. Mém. Soc. Hôp. Paris*, 1932, p. 1677.
58. BING, J. — Are serum proteins affected by the time the blood stands before removing the serum from the coagulate? *Acta med. scand.*, t. 86, p. 367 (1935).
59. BLUM, L., P. GRABAR et J. WEILL. — Influence de la minéralisation sur la pression osmotique des albumines du sang et sur le quotient albumine-globuline. *C. R. Soc. Biol.*, t. 98, p. 330 (1928).
60. — — — — — Influence de la minéralisation sur la pression osmotique des protéides du sang. *C. R. Acad. Sci.*, t. 186, p. 466 (1928).

61. BÖNNINGER, A. M. — Die elastische Spannung der Haut und deren Beziehung zum Oedem. *Zs. exp. Path. u. Therap.*, t. 1, p. 163 (1905).
62. BONSMANN, M. R. — Verhalten des kolloidosmotischen Druckes und der Eiweissfraktionen im Serum auf der Höhe der Tonephinwirkung beim Hunde. *Arch. exp. Path. u. Pharm.*, t. 164, p. 211 (1932).
63. — et B. BRUNELLI. — Ueber Herabsetzung des osmotischen Druckes im Serum durch Narkotica und Hypnotica. *Arch. exp. Path. u. Pharm.*, t. 156, p. 125 (1930).
64. BORNSTEIN, A., et G. BUDELMANN. — Ueber die Entstehung von Oedemen an der überlebenden Hundextremität unter dem Einfluss venöser Stauung. *Zs. exper. Med.*, t. 72, p. 1 (1930).
65. — — — Oedembildung durch arsenige Säure. *Arch. exp. Path. u. Pharm.*, t. 156, p. 265 (1930).
66. BRIGHT, R. — Report of medical cases. I et II. London, 1827 et 1831.
67. — — Cases and observations, illustrative of renal disease accompanied with the secretion of albuminous urine. *Guy's Hosp. Rev.*, t. 1, First series, 338 (1836).
68. BROWN, G. E., et L. G. ROWNTREE. — The volume and composition of the blood and the changes incident to diuresis. *Arch. int. Med.*, t. 35, p. 129 (1925).
69. — — — Blood volume in edema of glomerular nephritis and nephrosis. *Arch. int. Med.*, t. 41, p. 44 (1928).
70. BRUCKMANN, L. S., L. M. D'ESOPO et J. P. PETERS. — The plasma proteins in relation to blood hydration. Malnutrition and the serum proteins. *J. clin. Invest.*, t. 8, p. 577 (1930).
71. — — et J. P. PETERS. — The plasma proteins in relation to blood hydration. Serum proteins and malnutritional or cachectic edema. *J. clin. Invest.*, t. 8, p. 591 (1930).
72. BRÜNINGS, W. — Zur Physiologie des Kreislaufes der Fische. *Arch. ges. Physiol.*, t. 75, p. 599 (1899).
73. BRYAN, A. H., W. A. EVANS JR., M. N. FULTON et E. A. STEAD JR. — Diuresis following the administration of salyrgan. Its effects on the specific gravity, the total nitrogen and the colloid osmotic pressure of the plasma of normal and of edematous dogs. *Arch. int. Med.*, t. 55, p. 735 (1935).
74. BUGLIA, G. — Résistance vitale des jeunes anguilles encore transparentes (cieche) à la perte d'eau. *Arch. ital. Biol.*, t. 71, p. 8 (1922).
75. BURK, N. F. — The molecular weight of serum albumin by osmotic pressure measurements. *J. biol. Chem.*, t. 92, Proc. XL (1931).
76. — — Osmotic pressure, molecular weight and stability of serum albumin. *J. biol. Chem.*, t. 98, p. 353 (1932).
77. — — Osmotic pressure, molecular weight and stability of serum globulin. *J. biol. Chem.*, t. 121, p. 373 (1937).
78. — — et D. M. GREENBERG. — Osmotic pressure measurement on proteins in urea solutions. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, t. 25, p. 271 (1928).
79. CAMPANACCI, D. — Die Thyreoidinbehandlung der Nephrosen. *Wien. klin. Wochens.*, t. 37, p. 257 (1924).

80. CAMPBELL, M. L., et A. H. TURNER. — The colloid osmotic pressure, nitrogen content and refractive index of turtle blood serum and intraperitoneal fluid. *Amer. J. Physiol.*, t. 116, (Proc.) 24 (1936).
- 80a. — — — Serum protein measurements in the lower vertebrates. The colloid osmotic pressure, nitrogen content, and refractive index of turtle serum and body fluid. *Biol. Bull.*, t. 73, p. 504 (1937).
81. CARDOT, H., et P. MEYER. — La pression colloïdo-osmotique du milieu intérieur dans la série animale. *Ann. de Physiol.*, t. 12, p. 665 (1936).
82. CARRIER, E. B., et P. B. REHBURG. — Capillary and venous pressure in man. *Skandin. Arch. Physiol.*, t. 42, p. 20 (1922).
83. CARRIÈRE, G., et C. HURIEZ. — Le sang des hypertendus d'après l'étude des propriétés physico-chimiques du sang de 105 cas d'hypertension permanente. Paris, 1936.
84. — — — et M. LEPPERRE. — La pression oncotique du sérum ; son étude dans l'hypertension artérielle permanente. *Presse Méd.*, 1936, p. 225.
85. — — — et SENCE. — Le sang des hypertendus. Propriétés physico-chimiques, d'après l'étude de 105 cas d'hypertension permanente. *Arch. malad. cœur*, t. 48, p. 549 (1935).
86. CHABANIER, H., M. LEBERT, C. LOBO-ONELL et F. LUMIÈRE. — Essai sur la pathogénie du brightisme œdémateux. *Presse Méd.*, 1927, p. 1163.
87. CHURCHILL, E. D., F. NAKAZAWA et C. K. DRINKER. — The circulation of body fluids in the frog. *J. of Physiol.*, t. 63, p. 304 (1927).
88. CIONINI, A. — Ricerche sull'importanza del contenuto in proteine del siero nella patogenesi degli edemi. *Arch. Sci. med.*, t. 56, p. 1 (1932).
89. — — — Ricerche sull'influenza di alcune alterazioni ematochimiche del siero sulla pressione oncotica di esso. *Clin. med. ital.*, t. 63, p. 1172 (1932).
90. — — — et U. BALDACCI. — Proteine e pressione oncotica del siero nell'ipertensione arteriosa. *Arch. Sci. med.*, t. 58, p. 331 (1934).
91. CIPRIANO, C., et A. CIONINI. — Le variazioni del contenuto proteico del sangue in rapporto alla sintomatologia emato-chimica e clinica dei vari tipi di nefropatie. *Arch. Sci. med.*, t. 56, p. 581 (1932).
92. CLARK, G. A., et H. E. HOLLING. — The protein content and osmotic pressure in serum of young animals. *J. of Physiol.*, t. 73, p. 305 (1931).
93. CLAUSEN, F. — Ueber den Wasseraustausch zwischen Blut und Geweben. *Verh. D. Ges. inn. Med.*, t. 42, p. 102 (1930).
94. CODOUNIS, A. — La protidémie et la pression osmotique des protides. Paris, 1934.
95. COETZEE, L. J. — The plasma proteins in normal and abnormal pregnancy. *Proc. roy. Soc. Med.*, t. 18, p. 28 (1925).
96. CONKLIN, R. E. — The formation and circulation of lymph in the frog. The permeability of the capillaries to protein. *Amer. J. Physiol.* t. 95, p. 98 (1930).
97. — — — The permeability of frog capillaries to protein. *Amer. J. Physiol.*, t. 112, p. 401 (1935).

98. COPE, C. L. — The osmotic pressure of the blood proteins in nephritis. *Quart. J. Med.*, t. 22, p. 91 (1928).
99. CORI, M. — Ricerche sulla pressione oncotica del siero. *Riforma med.*, t. 45, p. 383 (1929).
100. CUSHNY, A. R. — The secretion of the urine. London et New-York, 1917.
101. CZERNY, A. — Versuche über die Bluteindickung und ihre Folgen. *Arch. exp. Path. u. Pharm.*, t. 34, p. 268 (1895).
102. DARROW, D. C., E. B. HOPPER et M. K. CARY. — Plasmapheresis edema. The relation of reduction of serum proteins to edema and the pathological anatomy accompanying plasmapheresis. *J. clin. Invest.*, t. 11, p. 683 (1932).
- M 103. DEL BAERE, L. J. — Water verdeeling in het lichaam als functie van den colloïdosmotischen druk in het bloed en van den capillairdruk. I. *Nederl. Tijds. Geneesk.*, t. 75, p. 1540 (1931).
104. — Water verdeeling in het lichaam als functie van den colloïdosmotischen druk in het bloed en van den capillairdruk. II. *Nederl. Tijds. Geneesk.*, t. 75, p. 1737 (1931).
- M 105. — Wasserverteilung zwischen Blut und Gewebe als Funktion des kolloïdosmotischen Druckes im Blut und des Capillardruckes. *Zs. exper. Med.*, t. 78, p. 590 (1931).
106. — Der kolloïdosmotische Druck im Blute bei Verwendung verschiedener Membranen. *Zs. exper. Med.*, t. 87, p. 126 (1933).
107. DÉRER, L., et P. STEFANUTTI. — Ueber das Verhalten des Serumeiweisses im Histaminshock. *Biochem. Zs.*, t. 223, p. 408 (1930).
- 107a. DESBORDES, J. — Notion d'exsudat et de transsudat dans les liquides d'épanchement. Signification du rapport sérine-globuline. *C. R. Soc. Biol.*, t. 127, p. 784 (1938).
108. DEUSCH, G. — Serumkonzentration und Viscosität des Blutes beim Myxödem und ihre Beeinflussung durch Thyreoidin. *D. Arch. klin. Med.*, t. 134, p. 342 (1920).
109. DICK, M. W., E. WARWEG et M. ANDERSCH. — Acacia in treatment of nephrosis. *J. amer. med. Ass.*, t. 105, p. 654 (1935).
110. DIECKMANN, W. J. — Serum colloid osmotic pressure in normal pregnancy. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, t. 32, p. 1127 (1935).
111. DIETER, W. — Ueber den Zusammenhang zwischen osmotischem Druck, Blutdruck, insbesondere Capillardruck und Augendruck nach neuen experimentellen und klinischen Untersuchungen. *Arch. Augenheilk.*, t. 96, p. 179 (1925).
112. DONNAN, F. G. — Theorie der Membrangleichgewichte und Membranpotentiale bei Vorhandensein von nicht dialysierenden Elektrolyten. Ein Beitrag zur physikalisch-chemischen Physiologie. *Zs. Elektrochem.*, t. 17, p. 572 (1914).
113. — The theory of membrane equilibria. *Chem. Rev.*, t. 1, p. 73 (1924).

114. DREYER, N. B., et E. B. VERNEY. — The relative importance of the factors concerned in the formation of the urine. *J. of Physiol.*, t. 57, p. 451 (1923).
- 114a. DRILHON, A. — Etude des échanges minéraux chez les poissons homéiosmotiques. *C. R. Acad. Sci.*, t. 204, p. 1502 (1937).
115. DRINKER, C. K. — The permeability and diameter of the capillaries in the web of the brown frog (*R. temporaria*) when perfused with solutions containing pituitary extract and horse serum. *J. of Physiol.*, t. 63, p. 249 (1927).
116. — et M. E. FIELD. — The protein content of mammalian lymph and the relation of lymph to tissue fluid. *Amer. J. Physiol.*, t. 97, p. 32 (1931).
117. — — Lymphatics, lymph and tissue fluid. Baltimore, 1933.
118. — — J. W. HEIM et O. C. LEIGH JR. — The composition of edema fluid and lymph in edema and elephantiasis resulting from lymphatic obstruction. *Amer. J. Physiol.*, t. 109, p. 572 (1934).
119. — — et J. HOMANS. — The experimental production of edema and elephantiasis as a result of lymphatic obstruction. *Amer. J. Physiol.*, t. 108, 509 (1934).
120. DRURY, A. W., et N. W. JONES. — Observations upon the rate at which œdema forms when the veins of the human limb are congested. *Heart*, t. 14, p. 55 (1927).
- *M 121. DUBACH, R., et R. M. HILL. — An improved apparatus for the determination of colloid osmotic pressure in small amounts of fluid. *J. biol. Chem.*, t. 112, p. 313 (1936).
122. DUBOIS, A. H. — Variations des albumines du sérum sanguin sous l'influence du blocage réticulo-endothélial. *Arch. Sci. physiques et natur.*, t. 48 (Suppl.), p. 79 (1931).
123. — Variations des albumines et de la pression colloïdo-osmotique du sérum sanguin sous l'influence du blocage réticulo-endothélial. *C. R. Soc. Biol.*, t. 108, p. 637 (1931).
124. DUBOULOZ, P. — Etude élémentaire des phénomènes de membrane avec applications à la pathogénie de l'hypertension artérielle. Thèse de Méd. Lyon, 1929.
125. ELFORD, W. J. — New series of graded collodion membranes suitable for general bacteriological use, especially in filtrable virus studies. *J. Path. a. Bact.*, t. 34, p. 505 (1931).
126. — et J. D. FERRY. — Calibration of graded collodion membranes. *Brit. J. exp. Path.*, t. 16, p. 1 (1935).
127. ELIAS, H., et J. GOLDSTEIN. — Die Nervenenerregbarkeit bei Luftverdünnung und ihre Beziehung zum Eiweissbild im Serum (onkotischer Druck und Albumin-Globulin-Verhältnisse). *Zs. Hyg. u. Infektionskr.*, t. 113, p. 135 (1931).
128. — — Zur Berechnung und Bestimmung des onkotischen Druckes. *Zs. exper. Med.*, t. 82, p. 757 (1932).

129. ELLINGER, A. — Die Bedeutung des Quellsdruckes des Serumeiweisskörper für den Flüssigkeitsaustausch zwischen Blut und Geweben und für die Harnabsonderung. *Münch. med. Wochens.*, t. 67, p. 1399 (1920).
130. — Die Angriffspunkte der Diuretika. *Klin. Wochens.*, t. 1, p. 249 (1922).
131. — et P. HEYMANN. — Die treibenden Kräfte für den Flüssigkeitsstrom im Organismus. Osmotische Wirkungen und Quellsdruck der Eiweisskörper. *Arch. exp. Path. u. Pharm.*, t. 90, p. 336 (1921).
132. — — et G. KLEIN. — Die treibenden Kräfte für den Flüssigkeitsstrom im Organismus. Quellsdruck der Eiweisskörper und Diurese. Zur Wirkungsweise des Coffeins als Diuretikum. *Arch. exp. Path. u. Pharm.*, t. 91, p. 1 (1921).
133. ELWYN, H. — Edema and its treatment. New-York, 1929.
134. EPPINGER, H. — Zur Pathologie und Therapie des menschlichen Oedems. Berlin, 1917.
135. EPSTEIN, A. A. — Concerning the causation of edema in chronic parenchymatous nephritis. Method for its alleviation. *Amer. J. med. Sci.*, t. 154, p. 638 (1917).
136. — Further observations on the nature and treatment of chronic nephrosis. *Amer. J. med. Sci.*, t. 163, p. 167 (1922).
137. — Ueber Diabetes albuminuricus, die sogenannte chronische Nephrose. *Arch. Verdauungskrankh.*, t. 44, p. 31 (1928).
138. — et H. LANDE. — Studies on blood lipoids. The relation of cholesterol and protein deficiency to basal metabolism. *Arch. int. Med.*, t. 30, p. 563 (1922).
139. ERRICO, G. d'. — Ueber die Lymphbildung. Die Wirkung der Gelatine auf den Abfluss und die Zusammensetzung der Lymphe. *Zs. Biol.*, t. 49, p. 283 (1907).
140. FAHR, G., et A. KERKHOF. — Lowered colloid osmotic pressure leads to water and salt retention and edema formation. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, t. 30, p. 1212 (1933).
141. — — Plasma colloid osmotic pressure as a factor in edema formation and edema absorption. *Amer. J. Physiol.*, t. 116, (Proc.) p. 46 (1936).
142. — — et E. GIERE. — Salt as a factor in edema following plasmaphoresis. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, t. 29, p. 335 (1931).
143. FAHR, G. F., et W. W. SWANSON. — The quantities of serum albumin, globulin and fibrinogen in the blood plasma in acute and chronic nephropathies. *Arch. int. Med.*, t. 38, p. 510 (1926).
144. — — The « effective » osmotic pressure of the plasma proteins. *Amer. J. Physiol.*, t. 76, p. 201 (1926).
145. FARKAS, G. VON. — Ueber die Wirkung des Albumin-Globulinoquanten auf den osmotischen Druck des Serums. *Zs. exper. Med.*, t. 50, p. 410 (1926).

146. FARKAS, G. VON. — Studien über den kolloidosmotischen Druck. *Zs. exper. Med.*, t. 53, p. 666 (1926).
147. — — Ist das Ödem ein Resultat der Kapillarsekretion? *Zs. exper. Med.*, t. 62, p. 35 (1928).
148. — — Zum Problem der Berechnung des kolloidosmotischen Druckes der Bluteiweisskörper. *Zs. exper. Med.*, t. 97, p. 18 (1935).
- M 149. FELLOWS, M. D. — Determination of colloid osmotic pressure of blood serum. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, t. 29, p. 1175 (1932).
150. FIELD, M. E., et C. K. DRINKER. — The permeability of the capillaries of the dog to protein. *Amer. J. Physiol.*, t. 97, p. 40 (1931).
151. — — Conditions governing the removal of protein deposited in the subcutaneous tissues of the dog. *Amer. J. Physiol.*, t. 98, p. 66 (1931).
152. — — Rapidity of interchanges between blood and lymph in dog. *Amer. J. Physiol.*, t. 98, p. 378 (1931).
153. — — D. C. LEIGH JR, J. W. HEIM et C. K. DRINKER. — The protein content and osmotic pressure of blood serum and lymph from various sources in the dog. *Amer. J. Physiol.*, t. 110, p. 174 (1934).
154. FIESSINGER, N., J. SANDOR et H. R. OLIVIER. — Le test de transsudation. *Bull Soc. Méd. Hôp. Paris*, t. 50, p. 1290 (1926).
- 154a. FIRLY, S. — Influence des variations de salinité sur la pression osmotique des Civelles. *C. R. Soc. Biol.*, t. 110, p. 247 (1932).
155. FISCHER, G. H., et A. FODOR. — Das Bindungsvermögen des Serums und der Oedemflüssigkeit für Salzsäure bei Oedematösen. Beitrag zur Theorie des Oedems. *Zs. exper. Med.*, t. 29, p. 509 (1922).
156. FISCHER, M. H. — Die kolloidchemische Theorie der Wasserbindung im Organismus. *Kolloid-Zs.*, t. 35, p. 294 (1924).
157. — — Kolloidchemie der Wasserbindung. Dresden et Leipzig, 1927-28.
158. FISHBERG, A. M. — Hypertension and nephritis. Philadelphia, 1930.
- 158a. FISHBERG, E. H. — Relation between colloid osmotic pressure and concentration of serum proteins. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, t. 26 (1928).
159. — — The relations of the serum proteins and lipids to the osmotic pressure. *J. biol. Chem.*, t. 81, p. 205 (1929).
160. — — et A. M. FISHBERG. — The mechanism of lipemia of bleeding. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, t. 25, p. 296 (1928).
161. — — Chemische Zusammensetzung des Blutes bei der Lipämie nach Blutung. *Biochem. Zs.*, t. 195, p. 20 (1928).
162. FLIEDERBAUM, J., et R. TISLOWITZ. — Untersuchungen über den Einfluss der Vitamine auf die Wasseraffinität des Blutes. Ascorbinsäure. *Zs. exper. Med.*, t. 97, p. 121 (1935).
163. — — et R. TISLOWITZ. — Untersuchungen über den Einfluss der Vitamine auf die Wasseraffinität des Blutes. Vitamin B₁. *Zs. exper. Med.*, t. 100, p. 780 (1937).

164. FLORKIN, M., et H. F. BLUM. — Sur la teneur en protéines du sang et du liquide coelomique des invertébrés. *Arch. intern. Physiol.*, t. 38, p. 353 (1934).
165. FODOR, A., et G. H. FISCHER. — Chemische und kolloidchemische Untersuchungen des Serums und der Oedemflüssigkeit bei Oedematösen. Beitrag zur Theorie des Oedems. *Zs. exper. Med.*, t. 29, p. 465 (1922).
166. FREUND, H. — Die treibenden Kräfte für den Flüssigkeitsstrom im Organismus. Zur Frage der Durchlässigkeit der Capillaren für Eiweiss. *Arch. exp. Path. u. Pharm.*, t. 95, p. 206 (1922).
167. FREY, J. — Kolloidosmotischer Druck der Galle und Chlorresorption der Gallenblase. *Zs. exper. Med.*, t. 95, p. 13 (1934).
168. FRISCH, R. A., L. B. MENDEL et J. P. PETERS. — The production of edema and serum protein deficiency in white rats by low protein diets. *J. biol. Chem.*, t. 84, p. 167 (1929).
169. FROWEIN, B. — Ueber den Einfluss des Thyreoidins auf die Blutviscosität und Serumkonzentration beim Gesunden. *Zs. exper. Med.*, t. 24, p. 162 (1921).
170. FUJIMAKI, J., et F. HILDEBRANDT. — Ueber den Einfluss von Thyroxin auf die Diurese. *Arch. exp. Path. u. Pharm.*, t. 102, p. 226 (1924).
171. FUJITANI. — Bluteindickung und Diurese. *Arch. int. Pharmacodyn.*, t. 17, p. 305 (1907).
172. FUKUHARA, R. — Studien über den kolloid-osmotischen Druck im normalen und pathologischen Zustand. Versuche am normalen Kaninchen. *Tohoku J. exp. Med.*, t. 30, p. 465 (1937).
173. — Studien über den kolloid-osmotischen Druck im normalen und pathologischen Zustand. Versuche bei experimenteller Nierenschädigung. *Tohoku J. exp. Med.*, t. 30, p. 482 (1937).
174. — Studien über den kolloid-osmotischen Druck im normalen und pathologischen Zustand. Versuche bei experimenteller Leberschädigung. *Tohoku J. exp. Med.*, t. 30, p. 506 (1937).
175. — Studien über die Wiederherstellung des Bluteiweisses sowie dessen kolloid-osmotischen Druck im normalen und pathologischen Zustand. Versuche bei Splenektomie. *Tohoku J. exp. Med.*, t. 30, p. 516 (1937).
176. — Studien über die Wiederherstellung des Bluteiweisses sowie dessen kolloid-osmotischen Druck im normalen und pathologischen Zustand. Versuche bei gestörter Schilddrüsenfunktion. *Tohoku J. exp. Med.*, t. 30, p. 523 (1937).
177. — et G. HIRATSUKA. — Beeinflussung des Bluteiweisses und dessen kolloid-osmotischen Drucks bei experimenteller Nieren- und Leberschädigung. *Tohoku J. exp. Med.*, t. 31, p. 38 (1937).
178. GAMBLE, J. L., et S. G. ROSS. — The factors in the dehydration following pyloric obstruction. *J. clin. Invest.*, t. 1, p. 403 (1925).
179. GARTA, I. — Einfluss des C-Vitamins auf den kolloid-osmotischen Druck und den Eiweissgehalt des Blutserums. *Biochem. Zs.*, t. 290, p. 364 (1937).

180. GEILL, T. — Influence de la concentration en sulfate d'ammonium sur la précipitation de l'albumine et de la globuline de l'urine. Etudes sur la proportion d'albumine et de globuline dans le sérum et dans l'urine, I. *C. R. Soc. Biol.*, t. 95, p. 1101 (1926).
181. — Influence de la concentration en sulfate d'ammonium sur la précipitation de l'albumine et de la globuline de l'urine. Etudes sur la proportion d'albumine et de globuline dans le sérum et dans l'urine, II. *C. R. Soc. Biol.*, t. 95, p. 1105 (1926).
182. — Klinische Untersuchungen über Albumin und Globulin im Blut und im Harn bei Nierenkranken. *Zs. klin. Med.*, t. 110, p. 334 (1929).
183. GIBBS, J. W. — Thermodynamische Studien. Uebersetzt von Wi. Ostwald. Leipzig, 1892.
184. — Scientific papers. London, 1906.
185. GIBBS, O. S. — Relation of edema of paraphenylenediamine to generalized edema. *J. of Pharmacol.*, t. 42, p. 65 (1931).
186. GILDEMEISTER, M., et L. HOFFMANN. — Ueber Elastizität und Innendruck der Gewebe. *Arch. ges. Physiol.*, t. 195, p. 153 (1922).
187. GIRARD, P. — Sur les relations osmotiques des globules rouges avec leur milieu ; rôle de l'état électrique de la paroi. *C. R. Acad. Sci.*, t. 156, p. 1401 (1913).
188. GLASS, J. — Sur les modifications qualitatives des propriétés physico-chimiques des protéides sanguins dans les états pathologiques. *Sang.*, t. 11, p. 251 (1937).
- M 189. GOVAERTS, P. — Recherches cliniques sur la pression osmotique des colloïdes du sérum. Technique. *C. R. Soc. Biol.*, t. 89, p. 678 (1923).
190. — Recherches cliniques sur la pression osmotique des colloïdes du sérum. Résultats. *C. R. Soc. Biol.*, t. 89, p. 680 (1923).
- M 191. — Description d'un osmomètre permettant l'étude de la pression osmotique des colloïdes du sérum. *C. R. Soc. Biol.*, t. 90, p. 969 (1924).
192. — Etude clinique de la pression osmotique des protéines du sérum dans la pathogénie des œdèmes et de l'hypertension artérielle. *C. R. Soc. Biol.*, t. 91, p. 116 (1924).
193. — Du rôle de la pression osmotique des protéines du sang dans la pathogénie des œdèmes. *Presse Méd.*, 1924, p. 950.
194. — Recherches cliniques sur le rôle de la pression osmotique des protéines du sang dans la pathogénie des œdèmes et de l'hypertension artérielle. *Bull. Acad. méd. Belg.*, t. 4, p. 161 (1924).
195. — Rôle des propriétés physico-chimiques des protéines dans la pathogénie des œdèmes avec étude des variations de la tension osmotique et de la tension capillaire. XIX^e Congr. franç. Méd., p. 61 (1927).
196. — Influence de la teneur du sérum en albumines et en globulines sur la pression osmotique des protéines et sur la formation des œdèmes. *Bull. Acad. méd. Belg.*, t. 7, p. 356 (1927).

197. GOVAERTS, P. — Pathogénie de l'œdème au cours de l'intoxication aiguë par l'urane. *Bull. Acad. méd. Belg.*, t. 8, p. 33 (1928).
198. — — Etude sur la composition du liquide d'œdème dans un cas d'œdème de Quincke. *C. R. Soc. Biol.*, t. 99, p. 339 (1928).
199. — — Sur la pathogénie des œdèmes néphrétiques et les causes de leurs variations d'intensité. *Presse Méd.*, 1929, p. 3.
200. — — Influence des ions chlore et sodium sur la pression osmotique des protéines sanguines. *Bull. Acad. méd. Belg.*, t. 9, p. 391 (1929).
201. — — et R. CORDIER. — Contribution à l'étude clinique et anatomique de la néphrose lipopéidique. *Bull. Acad. méd. Belg.*, t. 8, p. 510 (1928).
202. GRABAR, P., et J. WEILL. — Influence de la minéralisation sur la pression osmotique des albumines du sang *in vitro*. *C. R. Soc. Biol.*, t. 99, p. 868 (1928).
203. GRAHAM, Th. — Liquid diffusion applied to analysis. *Philos. Trans. roy. Soc. Lond.*, t. 151, p. 183 (1861).
204. — — Anwendung der Diffusion der Flüssigkeiten zur Analyse. *Liebigs Ann.*, t. 121, p. 1 (1862).
205. GREPPI, E. — Premesse teoriche allo studio chimico-fisico della polmonite franca. *Boll. Ist. sieroter. milan.*, t. 9, (1930, nov.).
206. — — et N. GREPPI-GIAMPICCOLI. — L'equilibrio acidi-basi e il regime idrico-proteico del sangue nel decorso della polmonite franca. Il quadro chimico-fisico della crisi. *Boll. Ist. sieroter. milan.*, t. 9 (1930, nov.).
- *M 207. GRIGAUT, A., et A. BOUTROUX. — Osmomètre pour la mesure de la tension osmotique des colloïdes. *J. Chim. physique*, t. 26, p. 224 (1929).
- *M 208. — — — — — Osmomètre pour la mesure de la tension osmotique des colloïdes. *J. Pharmacie*, t. 10, p. 9 (1929).
209. GRÖNVALL, A. — Studien über den kolloid-osmotischen (onkotischen) Druck. Ueber den kolloid-osmotischen Druck verschiedener Albumin- und Globulinfraktionen. *Arch. exp. Path. u. Pharm.*, t. 174, p. 544 (1934).
210. — — Ueber die Bedeutung des Verhältnisses zwischen Bluteiweisskonzentration und dem sogenannten kolloidosmotischen Druck. *Biochem. Zs.*, t. 276, p. 223 (1935).
211. HAEBLER, C. — Experimentelle Untersuchungen über die physikalisch-chemischen Veränderungen des Blutes durch die Nierenpassage. *Verh. Deutsch. Ges. Kreislauff.*, t. 7, p. 303 (1934).
212. — — Kolloidchemie und Chirurgie. in LICHTWITZ-LIESE-SANG-SPIRO, Medizinische Kolloidlehre. p. 1025. Dresden, 1935.
213. — — R. GÜNTHER, H. SCHEINER, F. WAGNER et J. WÖRNER. — Beiträge zur physikalischen Chemie der Nierentätigkeit. *Zs. exper. Med.*, t. 94, p. 596 (1934).
214. HALLER, W. — Zur Theorie der Kolloidosmose. *Kolloid-Zs.*, t. 49, p. 74 (1929).

215. HAMBURGER, H. I. — Osmotischer Druck und Ionenlehre in den medizinischen Wissenschaften. Wiesbaden, 1912.
216. HAND, H. M. — Concentrations of serum protein in different types of edema. *Arch. int. Med.*, t. 54, p. 215 (1934).
217. HANNEMA, L. S. — Eenige gevallen met het ziektebeeld « nephrose » *Nederl. Tijds. Geneesk.*, t. 80, p. 4178 (1936).
218. HARTMANN, A. F., M. J. E. SENN, M. V. NELSON et A. M. PERLEY. — The use of acacia in the treatment of edema. *J. amer. med. Ass.*, t. 100, p. 251 (1933).
219. HATAFUKU, J., et F. NAKAZAWA. — Studien über den kolloid-osmotischen Druck des Blutes im normalen und pathologischen Zustand. Kolloid-osmotischer Druck des Blutes bei Hunger. *Tohoku J. exp. Med.*, t. 21, p. 226 (1933).
220. HAYMAN, J. M., JR. — Estimations of afferent arteriole and glomerular capillary pressures in the frog kidney. *Amer. J. Physiol.*, t. 79, p. 389 (1927).
221. HECHT, G. — Ueber das Membrangleichgewicht und den kolloid-osmotischen Druck des Serums. *Biochem. Zs.*, t. 165, p. 214 (1935).
222. HEIM, J. W. — On the chemical composition of lymph from subcutaneous vessels. *Amer. J. Physiol.*, t. 103, p. 553 (1933).
223. — et B. N. BERG. — The sugar in blood and subcutaneous lymph following insulin administration. *Amer. J. Physiol.*, t. 105, p. 674 (1933).
224. HENDERSON, L. J., A. V. BOCK, H. FIELD et J. L. STODDARD. — Blood as a physicochemical system. II. *J. biol. Chem.*, t. 59, p. 379 (1924).
- M 225. HEPP, O. — Ein neues Onkometer zur Bestimmung des kolloid-osmotischen Druckes mit gesteigerter Messgenauigkeit und vereinfachter Handhabung. *Zs. exper. Med.*, t. 99, p. 709 (1936).
226. — Communication personnelle de résultats inédits, à paraître prochainement dans *Zs. f. Biol.*
227. HERRIN, C. R. — Chemical changes in blood and intestinal juice produced by the loss of intestinal juice. *J. biol. Chem.*, t. 108, p. 547 (1935).
228. HEWITT, L. F. — The proteins of the cerebro-spinal fluid. *Brit. J. exp. Path.*, t. 8, p. 84 (1927).
229. — Separation of serum albumine into two fractions. *Biochem. J.*, t. 30, p. 2229 (1936).
- M 230. HILL, R. M. — The determination of colloid osmotic pressures in small quantities of fluid. *J. biol. Chem.*, t. 99, p. 323 (1932).
231. HILLER, A., G. C. LINDER, C. LUNDSGAARD et D. D. van SLYKE. — Fat metabolism in nephritis. *J. exper. Med.*, t. 39, p. 931 (1924).
232. — I. F. McINTOSH et D. D. van SLYKE. — The secretion of albumin and globulin in nephritis. *J. clin. Invest.*, t. 4, p. 235 (1927).
233. HINTEREGGER, F. — Zur Frage der kolloidchemischen Grundlagen der Entzündungshemmung durch Adrenalin. *Zs. exper. Med.*, t. 78, p. 374 (1931).

234. HIROTA, K. — On the conditions which influence the colloidal osmotic pressure of the blood serum. (Studies on the colloidal osmotic pressure of the blood fluid). *J. of Biochem.*, t. 9, p. 71 (1928).
235. — On the restitution of the blood fluid after hemorrhage. (Studies on the colloidal osmotic pressure of the blood fluid.) *J. of Biochem.*, t. 9, p. 87 (1928).
236. HOFFMANN, F. A. — Ueber das Verhältniss zwischen Serumalbumin und Globulin im eiweissführenden Harn. *Virchows Arch.*, t. 89, p. 271 (1882).
- 236a. HOITINK, A. W. J. H. — Researches on the colloid osmotic pressure of blood-plasma and the composition of the blood after acute haemorrhage and after intravenous injection of artificial bloodsubstitutes. *Acta brevia Neerland.*, t. 8, p. 42 (1938).
- 236b. — Colloid osmotic pressure and lipoids of the bloodplasma in connection with the spleen after acute haemorrhage and after haemorrhage and subsequent injection of saline. *Acta brevia Neerland.*, t. 8, p. 104 (1938).
- 236c. — Researches on acute haemorrhage and on artificial blood substitutes after haemorrhage. XVI^e Congr. internat. Physiol. II, p. 86 (1938).
237. HOLLAND, G., et F. MEYER. — Der Gewebsdruck beim Oedem. *Arch. exp. Path. u. Pharm.*, t. 148, p. 603 (1932).
238. HORIKAWA, M. — Ueber die Veränderungen des Bluteiweisses und dessen kolloid-osmotischen Drucks durch Ausschalten des Portal-kreislaufs sowie durch Exstirpation der Leber. (Studien über den kolloid-osmotischen Druck im normalen und pathologischen Zustand). *Tohoku J. exp. Med.*, t. 28, p. 215 (1936).
239. — Ueber die Veränderungen des Bluteiweisses und dessen kolloid-osmotischen Drucks durch Einwirkung der ultrakustischen Schallwellen auf die Leber. (Studien über den kolloid-osmotischen Druck im normalen und pathologischen Zustand). *Tohoku J. exp. Med.*, t. 28, p. 357 (1936).
240. — Ueber die Veränderungen des Bluteiweisses und dessen kolloid-osmotischen Drucks durch Einwirkung der ultrakustischen Schallwellen auf die Milz. (Studien über den kolloid-osmotischen Druck im normalen und pathologischen Zustand). *Tohoku J. exp. Med.*, t. 28, p. 376 (1936).
241. — Ueber die Veränderungen des Bluteiweisses und dessen kolloid-osmotischen Drucks durch Milzexstirpation. (Studien über den kolloid-osmotischen Druck im normalen und pathologischen Zustand). *Tohoku J. exp. Med.*, t. 28, p. 505 (1936).
242. HORSTERS, H. — Oedemstudien. Krankheitszustände mit Aenderung des kolloid-osmotischen Druckes. *Arch. exp. Path. u. Pharm.*, t. 155, p. 248 (1930).
243. HÜFNER, G., et E. GANSSER. — Ueber das Molekulargewicht des Oxyhämoglobins. *Arch. f. Physiol.*, 1907, p. 209.
244. IMAI, Y. — Etudes biologiques sur la pression colloïdo-osmotique. (Japonais, Résumé allemand). *C. R. Acad. Kyoto*, t. 15, p. 101 (1935).

245. ISAYAMA, S. — Ueber die Geschwindigkeit des Flüssigkeitsaustausches zwischen Blut und Gewebe. *Zs. f. Biol.*, t. 82, p. 101 (1924).
246. ITO, T. — Ueber den Flüssigkeitsaustausch zwischen Lymphe und Blut beim Frosche. *Arch. ges. Physiol.*, t. 213, p. 748 (1926).
247. ITO, W., J. SEKI et F. NAKAZAWA. — Studien über den kolloidosmotischen Druck des Blutes bei normalen und pathologischen Zuständen. Der kolloidosmotische Druck des Blutes bei Lungentuberkulose. *Tohoku J. exp. Med.*, t. 14, p. 254 (1929).
248. IVERSEN, P. — Undersøgelse over Ascitespatogenese. *Ugeskr. f. Læger*, 1928, p. 575.
249. — — Untersuchungen über die Ascitespathogenese. *Klin. Wochens.*, t. 7, p. 2001 (1928).
250. — — Ueber Ascitespathogenese. *Klin. Wochens.*, t. 8, p. 168 (1929).
251. — — Oedempathogenese mit Bemerkungen über Ascitespathogenese bei Herzinsuffizienz. *Zs. Kreislauff.*, t. 21, p. 481 (1929).
252. — — Behandlung und Pathogenese von Nephroseödem. *Acta med. scand.*, t. 78, p. 296 (1932).
253. — — et E. H. JOHANSEN. — Pathogenese und Resorption von Trans- und Exsudaten in der Pleura (Salyrganwirkung). I. *Klin. Wochens.*, t. 8, p. 309 (1929).
254. — — — Pathogenese und Resorption von Trans- und Exsudaten in der Pleura. II. *Klin. Wochens.*, t. 8, p. 1311 (1929).
255. — — et F. NAKAZAWA. — Ueber die Biochemie des Filtrationsödems. *Biochem. Zs.*, t. 191, p. 307 (1927).
256. — — — Ueber die Biochemie des Filtrationsödems. *Acta med. scand.*, 1928. Suppl. (13. Skand. med. Kongr.) Nr. 13.
257. IZUMI, J. — Studien über den kolloid-osmotischen Druck im normalen und pathologischen Zustand. Kolloid-osmotischer Druck des Blutes beim Ileustier. *Tohoku J. exp. Med.*, t. 22, p. 149 (1933).
258. JACKSON, C. M. — Storage of water in various parts of the earthworm at different stages of exsiccation. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, t. 23, p. 500 (1926).
259. JANSEN, W. H. — Die Oedemkrankheit. Leipzig, 1920.
260. JOHANSEN, E. H. — Lipemia in hemorrhagic anemia in rabbits. *J. biol. Chem.*, t. 88, p. 669 (1930).
261. KABOTH, G. — Untersuchungen über die Entstehung des Schwangerenödems. *Arch. f. Gynäkol.*, t. 127, p. 170 (1925).
262. KASUGAI, F. — Beeinflussung der Bluteiweisskörper und des kolloid-osmotischen Drucks des Blutes durch Einatmung sauerstoffarmer bzw. kohlensäurereicher Luft. Versuche an normalen Hunden. *Tohoku J. exp. Med.*, t. 27, p. 487 (1935).
263. — — Beeinflussung der Bluteiweisskörper und des kolloid-osmotischen Drucks des Blutes durch Einatmung sauerstoffarmer bzw. kohlensäurereicher Luft. Versuche an Hunden mit Leberschädigung. *Tohoku J. exp. Med.*, t. 27, p. 505 (1935).

264. KEITH, N. M. — Blood volume changes following water abstinence. *Amer. J. Physiol.*, t. 68, (Proc.) p. 452 (1922).
256. KELLERMANN, V. — Das Verhalten des kolloidosmotischen (onkotischen) Druckes im Verlauf von Lebererkrankungen. *Zs. exper. Med.*, t. 100, p. 337 (1937).
266. KESSLER, R. — Zur Frage des arteriellen und venösen Quellungsdruckes in der Schwangerschaft. Thèse de Médecine. Kiel, 1932.
267. — et F. PAULSEN. — Kolloid-osmotische Druckmessungen im arteriellen und venösen Blut unter der Geburt. *Acta med. scand.*, t. 86, p. 100 (1935).
268. KEYS, A., et R. M. HILL. — The osmotic pressure of the colloids in fish sera. *J. exp. Biol.*, t. 11, p. 28 (1934).
- M 269. — et H. TAYLOR. — The determination of the colloid osmotic pressure in blood serum and similar fluids. *J. biol. Chem.*, t. 109, p. 47 (1935).
270. — — The behavior of the plasma colloids in recovery from brief severe work and the question as to the permeability of the capillaries to protein. *J. biol. Chem.*, t. 109, p. 55 (1935).
271. KIMURA, K., et F. NAKAZAWA. — Studien über den kolloidosmotischen Druck des Blutes im normalen und pathologischen Zustand. Kolloidosmotischer Druck des Blutes bei experimenteller Nierenschädigung. *Tohoku J. exp. Med.*, t. 16, p. 362 (1930).
272. KIMURA, S., et F. NAKAZAWA. — Studien über den kolloidosmotischen Druck des Blutes im normalen und pathologischen Zustand. Zusammenhang der Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten mit dem kolloidomostischen Druck des Blutes bei Nierenkrankheiten. *Tohoku J. exp. Med.*, t. 18, p. 832 (1931).
273. KISS, J. — Die Wirkung der Infusion von Gummiarabicumlösung auf den Wasserhaushalt. *Wien. klin. Wochens.*, t. 49, p. 745 (1936).
274. KNORRE, G. VON. — Der kolloidosmotische (onkotische) Druck im arteriellen und venösen Blut nach Wassergaben. Thèse de Médecine. Königsberg, 1935.
275. KNOWLTON, F. P. — The influence of colloids on diuresis. *J. of Physiol.*, t. 43, p. 219 (1911).
276. KOHMANN, E. A. — The experimental production of edema as related to protein deficiency. *Amer. J. Physiol.*, t. 51, p. 378 (1920).
277. KOLLERT, V. — Ueber das Wesen der Nephrosen. *Zs. klin. Med.*, t. 97, p. 287 (1923).
278. KÖPPE, H. — Der osmotische Druck als Ursache des Stoffaustausches zwischen roten Blutkörperchen und Salzlösungen. *Arch. ges. Physiol.*, t. 67, p. 189 (1897).
279. KORANYI, A. VON. — Vorlesungen über funktionelle Pathologie und Therapie der Nierenkrankheiten. Berlin, 1929.
280. KOSTYAL, L. VON. — Beiträge zur Physiologie und Pathologie des Wasserhaushalts. Von dem Hungerödem. *Zs. exper. Med.*, t. 96, p. 672 (1935).
281. KROGH, A. — The anatomy and physiology of capillaries. 2nd edition. New Haven, 1929.

282. KROGH, A., E. M. Landis et A. H. TURNER. — The movement of fluid through the human capillary wall in relation to venous pressure and to the colloid osmotic pressure of the blood. *J. clin. Invest.*, t. 11, p. 63 (1932).
- M 283. — et F. NAKAZAWA. — Beiträge zur Messung des kolloidosmotischen Druckes biologischer Flüssigkeiten. *Biochem. Zs.*, t. 188, p. 241 (1927).
284. KUNDE, M. M. — Edema. Correlation of elastometer findings, disappearance time of intradermally injected salt solution, urin analysis and nitrogen retention of the blood in edema. *Arch. int. Med.*, t. 38, p. 57 (1926).
285. KYLIN, E. — Studien über die Oedemausschwemmung. Ueber den kolloid-osmotischen Druck des Blutserums während der Oedemausschwemmung. *Zs. exper. Med.*, t. 68, p. 746 (1929).
286. — Studien über die Oedemausschwemmung. Ueber den kolloidosmotischen Druck des Blutserums während der Insulinbehandlung schwerer Diabetiker. Studien über das Insulinödem. *D. Arch. klin. Med.*, t. 165, p. 235 (1929).
287. — Studien über den kolloidosmotischen Druck. Der kolloidosmotische Druck im Blutserum und Pleuraexsudat bei Pleuritis exsudativa. *Acta med. scand.*, t. 72, p. 561 (1929).
288. — Studien über die Oedemausschwemmung. Ueber den kolloidosmotischen Druck des Blutserums während der Oedemausschwemmung in einem Fall von Myxödem. *Zs. klin. Med.*, t. 113, p. 317 (1930).
289. — Studien über die Oedemausschwemmung. Ueber das Verhalten des kolloidosmotischen Druckes des Blutserums während der Behandlung zweier Fälle mit nephrotischen Oedem. *Zs. klin. Med.*, t. 114, p. 309 (1930).
290. — Studien über den kolloidosmotischen Druck. Einleitung. Technik der Bestimmung. Der Normalwert des kolloidosmotischen Druckes im Blutserum. Der kolloidosmotische Druck im Blutserum. Der kolloidosmotische Druck in gewissen verschiedenen Flüssigkeiten im menschlichen Körper. *Zs. exper. Med.*, t. 70, p. 683 (1930).
291. — Studien über den kolloidosmotischen Druck. Ueber den kolloidosmotischen Druck des Blutserums bei Diabetikern, besonders während der Insulinbehandlung. *Zs. exper. Med.*, t. 72, p. 650 (1930).
292. — Studien über den kolloidosmotischen Druck. Der kolloidosmotische Druck des Blutserums bei Morbus Basedow und Myxödem. *Zs. exper. Med.*, t. 72, p. 659 (1930).
293. — Studien über den kolloidosmotischen Druck. Ueber den kolloidosmotischen Druck des Blutserums und der Oedemflüssigkeit bei akuten Glomerulonephritiden und Graviditätsnephritiden. *Zs. exper. Med.*, t. 73, p. 328 (1930).
294. — Ueber die Bedeutung des kolloidosmotischen Druckes des Blutes für die Oedempathogenese. *Klin. Wochens.*, t. 10, p. 1034 (1931).

295. KYLIN, E. — Studien über den kolloidosmotischen Druck. Vergleichende Untersuchungen über den kolloidosmotischen Druck im Arterien- und Venenblut. *Arch. exp. Path. u. Pharm.*, t. 159, p. 401 (1931).
296. — Studien über den kolloidosmotischen (onkotischen) Druck. Ueber den intermediären Wasserstoffwechsel bei Oedementstehung und Oedemausschwemmung. *Zs. exper. Med.*, t. 77, p. 289 (1931).
297. — Studien über den kolloidosmotischen (onkotischen) Druck. Ueber den kolloidosmotischen Druck bei der Oedemausschwemmung in einem weiteren Falle von Nephrose. *Klin. Wochens.*, t. 10, p. 1351 (1931).
298. — Studien über den kolloidosmotischen (onkotischen) Druck. Ueber die Tagesschwankungen und die arteriovenöse Differenz des kolloidosmotischen Druckes im Blutserum. *Arch. exp. Path. u. Pharm.*, t. 161, p. 91 (1931).
299. — Studien über den kolloidosmotischen (onkotischen) Druck. Ueber den kolloidosmotischen Druck bei Anämien. *D. Arch. klin. Med.*, t. 172, p. 321 (1931).
300. — Studien über den kolloidosmotischen (onkotischen) Druck. Ueber den Einfluss des Insulins auf den kolloidosmotischen Druck. *Arch. exp. Path. u. Pharm.*, t. 161, p. 692 (1931).
301. — Studien über den kolloidosmotischen (onkotischen) Druck. Ueber die Einwirkung der verschiedenen Diuretika auf den kolloidosmotischen Druck. *Arch. exp. Path. u. Pharm.*, t. 164, p. 33 (1932).
302. — Studien über den kolloidosmotischen (onkotischen) Druck. Ueber den Einfluss von Coffein und Euphyllin auf den kolloidosmotischen Druck des Blutes an nephrektomierten Kaninchen. *Arch. exp. Path. u. Pharm.*, t. 164, p. 621 (1932).
303. — Studien über den kolloidosmotischen (onkotischen) Druck. Ueber den intermediären Flüssigkeitsstrom nach Senkung des kolloidosmotischen Druckes im Arterienblut. Eine klinische Bestätigung der Schade-Claussenschen Auffassung. *D. Arch. klin. Med.*, t. 173, p. 164 (1932).
304. — Studien über den kolloidosmotischen (onkotischen) Druck. Ueber die Schwankungen des kolloidosmotischen Druckes im Blute nach grösserer Wasserzufuhr. *Zs. exper. Med.*, t. 83, p. 595 (1932).
305. — Zur Pathogenese des Nephroseödems. *Arch. ges. Path. u. Pharm.*, t. 168, p. 121 (1932).
306. — Studien über den kolloidosmotischen (onkotischen) Druck. Der kolloidosmotische Druck während der ersten Lebensjahre des Menschen. *Acta paediatr.*, t. 14, p. 160 (1932).
307. — Bluteiweiss und Oedempathogenese. *Verh. D. Ges. inn. Med.*, t. 45, p. 435 (1933).
308. — Studien über den kolloidosmotischen (onkotischen) Druck. Der kolloidosmotische Druck im Blutserum und Plasma. *D. Arch. klin. Med.*, t. 174, p. 468 (1933).

309. KYLIN, E. — Studien über den kolloidosmotischen (onkotischen) Druck. Ein Nephrosefall mit niedrigem kolloidosmotischen Druck und ohne Oedem. *D. Arch. klin. Med.*, t. 174, p. 581 (1933).
310. — Studien über den kolloidosmotischen (onkotischen) Druck. Der kolloidosmotische Druck im reinen Serumalbumin und Seroglobulin. *Arch. exp. Path. u. Pharm.*, t. 173, p. 549 (1933).
311. — Zur Frage der Pathogenese des Nephroseödems. *Acta med. scand.*, t. 80, p. 403 (1933).
312. — Studien über den kolloidosmotischen (onkotischen) Druck. Ueber die klinische Bedeutung der Eiweisskonzentration für den kolloidosmotischen Druck im menschlichen Blutserum. *Zs. exper. Med.*, t. 93, p. 480 (1934).
313. — Studien über den kolloidosmotischen (onkotischen) Druck. Kann die Verschiebung des kolloidosmotischen Druckes die Herabsetzung der Wasserausscheidung bei der perniziösen Anämie verursachen? *Acta med. scand.*, t. 82, p. 558 (1934).
314. — Studien über den kolloidosmotischen (onkotischen) Druck. Wie lange dauert es nach dem Koagulieren des Blutes, ehe der kolloidosmotische Druck im Serum sich stabilisiert? *Acta med. scand.*, t. 83, p. 347 (1934).
315. — et R. BRENNING. — Studien über den kolloidosmotischen (onkotischen) Druck. Der kolloidosmotische Druck bei Fieber. *Zs. exper. Med.*, t. 93, p. 653 (1934).
316. — et K. KRISTENSON. — Ueber die Entstehung des Serums aus dem koagulierten Blut. *Acta med. scand.*, t. 83, p. 273 (1934).
- M 317. — et H. VON PEIN. — Studien über den kolloidosmotischen Druck. Vereinfachte Onkometrie für den klinischen Gebrauch. Ueber den kolloidosmotischen (onkotischen) Druck bei verschiedenen Tieren. Einfluss verschiedener Stoffe auf den kolloidosmotischen Druck im Serum. *Zs. exper. Med.*, t. 76, p. 549 (1931).
318. LABBÉ, M., R. BOULIN et G. DREYFUS. — Variations comparées des albumines du sang et des œdèmes au cours d'un cas de néphrose lipoïdique. *Bull. Mém. Soc. Hôp. Paris*, 1932, p. 835.
319. LANDERER, A. — Die Gewebsspannung in ihrem Einfluss auf die örtliche Blut- und Lymphbewegung. Leipzig, 1884.
320. LANDIS, E. M. — The capillary pressure in frog mesentery as determined by micro-injection methods. *Amer. J. Physiol.*, t. 75, p. 548 (1926).
321. — The relation between capillary blood pressure and the rate of passage of liquid through the walls of single capillaries. *Amer. J. Physiol.*, t. 81, p. 492 (1927).
322. — Micro-injection studies of capillary permeability. The relation between capillary pressure and the rate at which fluid passes through the walls of single capillaries. *Amer. J. Physiol.*, t. 82, p. 217 (1927).
323. — Micro-injection studies of capillary permeability. The effect of lack of oxygen on the permeability of the capillary wall to fluid and to the plasma proteins. *Amer. J. Physiol.*, t. 83, p. 528 (1928).

324. LANDIS, E. M. — The capillary blood pressure in mammalian mesentery as determined by the micro-injection method. *Amer. J. Physiol.*, t. 93, p. 353 (1930).
325. — Micro-injection studies of capillary blood pressure in human skin. *Heart*, t. 15, p. 209 (1930).
326. — Capillary pressure and hyperemia in muscle and skin of the frog. *Amer. J. Physiol.*, t. 98, p. 704 (1931).
327. — Capillary pressure and capillary permeability. *Physiol. Reviews*, t. 14, p. 404 (1934).
328. — et J. H. GIBBON JR. — The effects of temperature and of tissue pressure on the movement of fluid through the human capillary wall. *J. clin. Invest.*, t. 12, p. 105 (1933).
329. — L. JONAS, M. ANGEVINE et W. ERB. — The passage of fluid and proteins through the human capillary wall during venous congestion. *J. clin. Invest.*, t. 11, p. 717 (1932).
330. — et S. S. LEOPOLD. — Inanition edema associated with tuberculous enteritis. Mechanism of production of edema. *J. amer. med. Ass.*, t. 94, p. 1378 (1930).
- 330a. LAPICQUE, L. — Mécanisme des échanges entre la cellule et le milieu ambiant. *C. R. Acad. Sci.*, t. 174, p. 1490 (1922).
331. LEITER, L. — Experimental edema. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, t. 26, p. 173 (1928).
332. — Experimental edema. Further observations on the plasma proteins and the blood cholesterol. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, t. 27, p. 1002 (1930).
333. — Experimental nephrotic edema. *Arch. int. Med.*, t. 28, p. 1 (1931).
334. — Nephrosis. *Medicine*, t. 10, p. 135 (1931).
335. LEMIERRE, A., M. LAUDAT, M. RUDOLF et M. CATTAN. — Sur un cas de néphrose lipidique. Importance du régime déchloruré. *Bull. Mém. Soc. Hôp. Paris*, 1930, p. 816.
336. LEPORE, M. J. — Experimental edema produced by plasma protein depletion. *Arch. int. Med.*, t. 50, p. 488 (1932).
337. LICHTWITZ, L. — Untersuchungen über Kolloide im Urin. I. Zs. *physiol. Chem.*, t. 61, p. 112 (1909).
338. — Untersuchungen über Kolloide im Urin. II. Zs. *physiol. Chem.*, t. 64, p. 144 (1910).
339. — Untersuchungen über Kolloide im Urin. III. Zs. *physiol. Chem.*, t. 72, p. 215 (1911).
340. — Kolloidchemie und -therapie der Diurese. *Therapia*, 1926 (Koranyi-Festschrift).
341. — Klinische Chemie. 2. Auflage. Berlin, 1931.
342. — Die Praxis der Nierenkrankheiten. 3. Auflage. Berlin, 1934.
343. LILLIE, R. S. — The influence of electrolytes and of certain other conditions on the osmotic pressure of colloidal solutions. *Amer. J. Physiol.*, t. 20, p. 126 (1907-8).

344. LIMBECK, R. VON. — Ueber den Einfluss des respiratorischen Gaswechsels auf die roten Blutkörperchen. *Arch. exp. Path. u. Pharm.* t. 35, p. 309 (1894).
345. LINDER, G. C., Ch. LUNDGAARD et D. D. VAN SLYKE. — The concentration of the plasma proteins in nephritis. *J. exper. Med.*, t. 39, p. 887 (1924).
346. LITZNER, St. — Experimentelle und klinische Untersuchungen über das Verhalten der Blutmenge bei Nierenkrankheiten. *Zs. klin. Med.*, t. 112, p. 93 (1930).
347. LIU, S. — The effect of thyroid medication in nephritis. *Arch. int. Med.*, t. 40, p. 73 (1927).
348. LOEB, J. — Donnan equilibrium and the physical properties of proteins. Osmotic pressure. *J. gen. Physiol.*, t. 3, p. 691 (1921).
349. — Proteins and the theory of colloidal behavior. New-York and London, 1922.
350. — Die Erklärung für das kolloidale Verhalten der Eiweisskörper. *Naturwiss.*, t. 11, p. 213 (1923).
351. LOEWEN, D. F., M. E. FIELD et C. K. DRINKER. — The colloid osmotic pressure of dog blood and lymph. *Amer. J. Physiol.*, t. 98, p. 70 (1931).
352. LOEWENTHAL, K. — Weitere Beiträge zur Frage der Lipoidnephrose. *Beitr. z. path. Anat.*, t. 79, p. 497 (1928).
353. LOEWY, A. — Der heutige Stand der Physiologie des Höhenklimas. Berlin, 1926.
354. LUDWIG, C. — Nieren und Harnbereitung. *Wagners Handwörterbuch d. Physiol.*, t. 2, p. 628 (1844).
355. LUMIÈRE, A., et P. MEYER. — Les injections intraveineuses hypertoniques magnésiennes contre la migraine. *C. R. Soc. Biol.*, t. 115, p. 534 (1934).
- 355a. — — Caractéristiques colloïdales de la réaction de floculation anaphylactique. *C. R. Soc. Biol.*, t. 115, p. 1689 (1934).
- 355b. — — Kolloidchemische Analyse der anaphylaktischen Präzipitation. *Klin. Wochens.*, t. 13, p. 884 (1934).
- 355c. — — Caractéristiques colloïdales de la précipitation anaphylactique. *Bull. Soc. Chim. biol.* t. 16, p. 1266 (1934).
- 355d. — — Kolloidik der anaphylaktischen Reaktion in vitro. *Klin. Wochens.*, t. 13, p. 1758 (1934).
- 355e. — — Caractéristiques colloïdales de la réaction anaphylactique in vitro. Variation de la proportion antigène-anticorps. *Bull. Soc. Chim. biol.*, t. 17, p. 219 (1935).
- 355f. — — Le comportement de l'« espace non-solvant » dans la réaction anaphylactique in vitro. *C. R. Soc. Biol.*, t. 120, p. 998 (1935).
- 355g. — — Caractéristiques colloïdales de la réaction anaphylactique in vitro. La modification de l'hydratation des particules. *Arch. de Physique biol.*, t. 13, p. 121 (1936).
356. MACHEBŒUF, A. — Recherches sur le rôle des lipides et des protéines sanguins dans les échanges d'eau dans l'organisme. *C. R. Acad. Sci.*, t. 192, p. 1413 (1931).

- 356a. MACLEAN, H. — Modern methods in the diagnosis and treatment of renal diseases. London, 1924.
357. MAGNUS, R. — Ueber die Entstehung der Hautödeme bei experimenteller hydrämischer Plethora. *Arch. exp. Path. u. Pharm.*, t. 42, p. 250 (1899).
358. MALKIN, S. I. — Ueber den Einfluss einiger Hormone auf den osmotischen Druck der Blutproteine. *Klin. Wochens.*, t. 9, p. 551 (1930).
359. — Ueber die Bedeutung der Bestimmung des osmotischen Druckes der Proteine des Blutes in der Klinik der inneren Krankheiten. *Klin. Wochens.*, t. 10, p. 1669 (1931).
- 359a. MANN, F. C., et J. L. BOLLMANN. — The influence of the liver on the proteins of the blood plasma. XVI^e Congr. internat. Physiol., II, p. 201 (1938).
360. MARIN, P. — La pressione oncotica del plasma en la sua importanza nella patogenesi degli edemi nefritici. *Minerva med.*, t. 7, p. 317 (1927).
361. — La pressione oncotica del plasma e la patogenesi dell'edema renale. *Minerva med.*, t. 7, p. 997 (1927).
362. — et G. USSEGLIO. — Esperienze sul significato dell'insulina nel ricambio idrico. *Minerva med.*, t. 7, p. 957 (1927).
363. MARINO, S., et F. ROMÉO. — Contributo allo studio della pressione oncotica e del quoziente proteico in condizioni normali e patologiche. *Arch. Sci. med.*, t. 59, p. 703 (1935).
364. — et D. TRAPANI. — Ricerche biochimiche nel sangue di portatori di tumori. Contributo allo studio delle proteine, della pressione oncotica e della colesterina nel siero di sangue. *Riforma med.*, t. 52, p. 423 (1936).
365. MARRACK, J., et L. F. HEWITT. — The effect of hydrogen ion concentration and protein concentration on the osmotic pressure of serum proteins. *Biochem. J.*, t. 21, p. 1129 (1927).
366. MARTIN, C. J. — A rapid method of separating colloids from crystalloids in solutions containing both. *J. of Physiol.*, t. 20, p. 364 (1896).
367. MARX, H. — Der Wasserhaushalt des gesunden und kranken Menschen. Berlin, 1933.
368. MAURIAC, P., et E. AUBEL. — Reproduction expérimentale de la néphrite hydropigène. *C. R. Soc. Biol.*, t. 95, p. 593 (1926).
- M 369. MAYRS, E. B. — The functional pathology of nephritis. *Quart. J. Med.*, t. 19, p. 273 (1926).
370. MAZZEO, A. — Ueber den kolloid-osmotischen Druck des Blutes beim Säugling. *Monatss. Kinderheilk.*, t. 45, p. 318 (1929).
371. McCLURE, W. B., et C. A. ALDRICH. — Time required for disappearance of intradermally injected salt solutions. *J. amer. med. Ass.*, t. 81, p. 293 (1923).
372. — — The intradermal salt solution test. *J. amer. med. Ass.*, t. 82, p. 1425 (1924).
373. McLEAN, F. C. — Edema as a problem in physiological regulation. *Physiol. Reviews*, t. 5, p. 618 (1925).
374. MENDE, D. — Ueber Hyperämie und Oedem bei der Hemmung des Rückflusses des venösen Blutes durch die Staubbinde. *D. Zs. f. Chir.*, t. 150, p. 379 (1919).

375. MEULENGRACHT, E., P. IVERSEN et F. NAKAZAWA. — Oedem und herabgesetzte Wasserausscheidung bei perniziöser Anämie. Die Plasmakolloide und der kolloidosmotische Druck im Plasma. *Acta med. scand.*, (1928) Suppl. (13. Skand. med. Kongr.), Nr. 32.
376. — — — Pernicious anemia. Edema and reduction in excretion of water. *Arch. int. Med.*, t. 42, p. 425 (1928).
377. MEYER F., et G. HOLLAND. — Die Messung des Druckes in Geweben. *Arch. exp. Path. u. Pharm.*, t. 148, p. 580 (1932).
378. MEYER, P. — Ueber die Einwirkung des Salyrgans auf den kolloidosmotischen Druck des Blutplasmas. *Verh. D. Ges. inn. Med.*, t. 42, p. 584 (1930).
379. — Untersuchungen über den kolloidosmotischen Druck des Blutes. Oedem und Oedemausschwemmung. *Zs. klin. Med.*, t. 115, p. 647 (1931).
380. — Untersuchungen über den kolloidosmotischen Druck des Blutes. Die Salyrgandiurese. *Zs. klin. Med.*, t. 116, p. 174 (1931).
381. — Untersuchungen über den kolloidosmotischen Druck des Blutes. Die Euphyllindiurese. *Zs. klin. Med.*, t. 116, p. 687 (1931).
382. — Zur Frage der arteriovenösen Differenz des kolloidosmotischen Drucks. *Klin. Wochens.*, t. 10, p. 552 (1931).
383. — Untersuchungen über den kolloidosmotischen Druck des Blutes. Die Wasserdiurese. *Zs. klin. Med.*, t. 117, p. 245 (1931).
384. — Untersuchungen über den kolloidosmotischen Druck des Blutes. Arterie und Vene. *Zs. klin. Med.*, t. 117, p. 260 (1931).
- M 385. — Der kolloidosmotische Druck biologischer Flüssigkeiten. *Ergebn. d. Physiol.*, t. 34, p. 18 (1932).
386. — Bemerkung zu der Arbeit von E. Kylin im Dtsch. Arch. klin. Med. Bd. 172. *D. Arch. klin. Med.*, t. 173, p. 175 (1932).
387. — Der kolloidosmotische Druck. in LICHTWITZ-LIESEGANG-SPIRO, *Medizinische Kolloidlehre*, p. 40. Dresden, 1935.
388. — La pression colloïdo-osmotique du sang des poissons marins. *C. R. Soc. Biol.*, t. 120, p. 303 (1935).
389. — La pression colloïdo-osmotique des liquides nourriciers des invertébrés marins. *C. R. Soc. Biol.*, t. 120, p. 305 (1935).
390. — La pression colloïdo-osmotique de l'hémolymphe des Helix. *C. R. Soc. Biol.*, t. 120, p. 1004 (1935).
391. — La pression colloïdo-osmotique de l'hémolymphe de quelques Trachéates. *C. R. Soc. Biol.*, t. 120, p. 1005 (1935).
392. — The colloid osmotic pressure of the body fluids of marine animals. *Nature*, t. 136, p. 757 (1935).
393. — The colloid osmotic pressure of the body fluids of some terrestrial invertebrates. *Nature*, t. 137, p. 401 (1936).
394. — The colloid osmotic pressure of the body fluids of fresh water animals. *Nature*, t. 138, p. 287 (1936).

395. MEYER, P. — Contributions à la physiologie physico-chimique comparée. La pression colloïdo-osmotique du milieu intérieur des animaux marins. *J. de Physiol.*, t. 34, p. 5 (1936).
396. — Contributions à la physiologie physico-chimique comparée. La pression colloïdo-osmotique de l'hémolymphe de quelques invertébrés terrestres. *J. de Physiol.*, t. 34, p. 448 (1936).
397. — Contributions à la physiologie physico-chimique comparée. La pression colloïdo-osmotique du milieu intérieur des animaux d'eau douce. *J. de Physiol.*, t. 34, p. 1175 (1936).
398. — L'état de l'eau dans la cellule. *Bull. d'Histol.*, t. 13, p. 323 (1936).
- M 399. — Recherches sur la physiologie comparée de la pression colloïdo-osmotique du milieu intérieur. Thèse de Sciences. Lyon, 1937.
400. — et I. FRIEDHEIM. — Untersuchungen über den kolloid-osmotischen Druck biologischer Flüssigkeiten. Exsudate und Transsudate. *Zs. klin. Med.*, t. 119, p. 237 (1931).
401. — — F. GRÜNEBERG et H. LIPPMANN. — Résultats publiés dans 385.
402. — et M. A. THIBAUDET. — Recherches sur l'hibernation et l'estivation des Hélices. Les modifications du milieu intérieur. *C. R. Soc. Biol.*, t. 124, p. 185 (1937).
403. — — Recherches sur l'hibernation et l'estivation des Hélices. La taille moyenne des particules colloïdales de l'hémolymphe. *C. R. Soc. Biol.*, t. 124, p. 653 (1937).
404. MEYER-BISCH, R. — Ueber den Einfluss des Thyreoidins auf den Wasserhaushalt und auf den Schwefelsäuregehalt der Oedemflüssigkeit. *Zs. exper. Med.*, t. 34, p. 424 (1923).
405. MICHAELIS, L., et H. DAVIDSOHN. — Der isoelektrische Punkt des genuinen und des denaturierten Serumalbumins. *Biochem. Zs.*, t. 33, p. 456 (1911).
406. MIURA, H. — Die Veränderungen des kolloid-osmotischen Drucks und der Eiweissfraktionen des Blutserums bei akuter Kohlenoxydvergiftung. (Studien über den kolloid-osmotischen Druck im normalen und pathologischen Zustand). *Tohoku J. exp. Med.*, t. 30, p. 16 (1936).
407. — Ueber die Veränderungen des kolloid-osmotischen Drucks des Blutserums bei progressiver Sauerstoffverdünnung, zugleich über das Verhalten der Leber dabei. (Studien über den kolloid-osmotischen Druck im normalen und pathologischen Zustand). *Tohoku J. exp. Med.*, t. 30, p. 49 (1936).
408. MIYAMOTO, T., et H. SUGIMOTO. — Ueber den Einfluss der Muskelarbeit auf den Stoffwechsel bei Erkrankungen des extrapyramidalen Systems. Beeinflussung des kolloid-osmotischen Drucks des Blutes. (Studien über den kolloid-osmotischen Druck des Blutes im normalen und pathologischen Zustand). *Tohoku J. exp. Med.*, t. 24, p. 238 (1934).

409. MOELLER, K. O. — Flüssigkeits- und Chloridaustausch zwischen Blut und Geweben nach Theophyllineingabe. *Arch. exp. Path. u. Pharm.*, t. 126, p. 143 (1927).
410. MOERNER, K. H. A. — Ueber die Proteinstoffe und die eiweissfällenden Substanzen des Harns. *Skandin. Arch. Physiol.*, t. 6, p. 332 (1895).
411. MOLNAR, B. — Oedembehandlung mit Schilddrüsenpräparaten. *Wien. klin. Wochens.*, t. 33, p. 1111 (1920).
412. MOORE, B., et W. H. PARKER. — The osmotic pressure of colloidal solutions. *Amer. J. Physiol.*, t. 7, p. 261 (1902).
413. — et H. E. ROAF. — Direct measurement of the osmotic pressure of solutions of certain colloids. *Biochem. J.*, t. 2, p. 34 (1906).
414. — — — Der osmotische Druck der Kolloide und seine biologische Bedeutung. *Kolloid- Zs.*, t. 13, p. 133 (1913).
415. MÜLLER, O. — Die feinsten Blutgefässe des Menschen in gesunden und kranken Tagen. I. Band : Zur normalen Anatomie und Physiologie sowie allgemeinen Pathologie des feinsten Gefässabschnittes beim Menschen. Stuttgart, 1937.
416. MUNK, F. — Die Nierenerkrankungen. Berlin, 1925.
417. MUNTWYLER, E., C. T. WAY, D. BINNS, et V. C. MYERS. — Plasma protein and plasma colloid osmotic pressure in pathological conditions with special reference to the occurrence of edema. *J. clin. Invest.*, t. 12, p. 495 (1933).
418. — — — et E. POMERENE. — A comparison of the chloride and bicarbonate concentrations between plasma and spinal fluid and plasma and ascitic fluid in reference to the Donnan equilibrium. *J. biol. Chem.*, t. 92, p. 733 (1931).
419. MYERS, W. K., C. S. KEEFER et A. B. GRINNAN. — Relations of plasma proteins to ascites and edema in cirrhosis of the liver. *Arch. int. Med.*, t. 55, p. 349 (1935).
420. NAGAOKA, H. — Contribution to the measurement of colloid osmotic pressure by Krogh and Nakazawa's method. *J. of Biochem.*, t. 22, p. 321 (1935).
421. — — — Studies on restoration of circulating blood after hemorrhage. Change in hemoglobin-content of blood, and in colloid osmotic pressure of plasma of rabbits after bleeding. *Jap. J. med. Sci., III. Biophys.*, t. 3, p. 395 (1936).
422. — — — Studies on restoration of circulating blood after hemorrhage. On restoration of colloid osmotic pressure of blood plasma of rabbits after bleeding. *Jap. J. med. Sci., III. Biophys.*, t. 4, p. 15 (1936).
423. — — — Studies on restoration of circulating blood after hemorrhage. On change in blood volume and in colloid osmotic pressure of plasma in rabbits after shed blood volume is restored by introducing various solutions. *Jap. J. med. Sci., III. Biophys.*, t. 4, p. 199 (1936).

424. NAKAZAWA, F., et I. IZUMI. — Studien über den kolloidosmotischen Druck des Blutes im normalen und pathologischen Zustand. Kolloidosmotischer Druck des Blutes bei Hypertonie und Hypotonie. *Tohoku J. exp. Med.*, t. 16, p. 341 (1930).
425. — K. NISHIJAMA, H. SAITO, M. HORIKAWA, K. ARAI, R. FUKUHARA, Y. SANADA et T. MIYAMOTO. — Studien über den kolloidosmotischen Druck biologischer Flüssigkeiten. *Jap. J. med. Sci., VIII. Int. Med.*, t. 3, p. 69 (1934).
426. — I. SEKI et T. INAWASHIRO. — Studien über den kolloidosmotischen Druck des Blutes im normalen und pathologischen Zustand. Kolloidosmotischer Druck des Blutes bei Beri-Beri bzw. B-Avitaminose. *Tohoku J. exp. Med.*, t. 15, p. 177 (1930).
427. NASSET, E. S., et A. A. PARRY. — Passage of fluid and certain dissolved substances through the intestinal mucosa as influenced by changes in hydrostatic pressure. *Amer. J. Physiol.*, t. 109, p. 614 (1934).
428. NI, T., et P. B. REHBERG. — On the influence of posture on kidney function. *J. of Physiol.*, t. 71, p. 33 (1931).
429. NISHIJAMA, K. — Die Veränderungen des kolloid-osmotischen Drucks des Blutes sowie des Exsudats bei Pleuritiden. (Studien über den kolloid-osmotischen Druck im normalen und pathologischen Zustand). *Tohoku J. exp. Med.*, t. 22, p. 505 (1934).
430. — Einfluss der Exsudatsentleerung auf das Eiweiss und den kolloid-osmotischen Druck des Blutes bei Pleuritiden. (Studien über den kolloid-osmotischen Druck im normalen und pathologischen Zustand). *Tohoku J. exp. Med.*, t. 22, p. 526 (1934).
431. — Die Veränderungen des kolloid-osmotischen Drucks des Blutes bei Muskelarbeit. (Studien über den kolloid-osmotischen Druck im normalen und pathologischen Zustand). *Tohoku J. exp. Med.*, t. 22, p. 541 (1934).
432. NITSCHKE, A. — Ueber die Bedeutung der Membran bei der Messung des osmotischen Druckes der Plasmaeiweisskörper. *Zs. exper. Med.*, t. 59, p. 298 (1928).
433. NONNENBRUCH, W. — Ueber extrarenale Oedemgenese und Vorkommen von konzentriertem Blut bei hydropischen Nierenkranken. *D. Arch. klin. Med.*, t. 136, p. 170 (1921).
434. — Untersuchungen über die Blutkonzentration. Intravenöse Salzwassereinfüsse mit und ohne Gummi- (Gelatine-) Zusatz. *Arch. exp. Path. u. Pharm.*, t. 91, p. 218 (1921).
435. — Untersuchungen über die Blutkonzentration. Ueber die Wirkung der Diuretika der Purinreihe auf den Stoffaustausch zwischen Geweben und Blut. *Arch. exp. Path. u. Pharm.*, t. 91, p. 332 (1921).
436. — Ueber Beziehungen der Gewebe zur Diurese und über die Bedeutung der Gewebe als Depots. *D. med. Wochens.*, t. 48, p. 183 (1922).
437. — Pathologie und Pharmakologie des Wasserhaushalts, einschliesslich Oedem und Entzündung. in *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie*, t. 17, p. 223. Berlin, 1926.

438. OEHME, C. — Grundzüge der Oedempathogenese. *Ergebn. inn. Med.*, t. 30, p. 1 (1926).
439. OELKERS, H. A. — Untersuchungen über den kolloidosmotischen Druck des Serums. *Zs. klin. Med.*, t. 115, p. 852 (1931).
440. — — Hormonale Beeinflussung des kolloidosmotischen Druckes. *Arch. exp. Path. u. Pharm.*, t. 160, p. 9 (1931).
441. — — Schlafmittel und kolloidosmotischer Druck des Serums. *Klin. Wochens.*, t. 10, p. 1499 (1931).
442. — — et G. OHNESORGE. — Eiweissgehalt und kolloidosmotischer Druck im Serum von Fieberkranken. *Zs. exper. Med.*, t. 78, p. 155 (1931).
443. OGATA, D. — On the change of the osmotic pressure of solutions of certain colloids under the influence of salt solutions. *Biochem. J.*, t. 16, p. 449 (1922).
444. ONOZAKI, N. — Ueber den Einfluss der Bluttransfusion auf den kolloidosmotischen Druck des Blutes bei normalen und anämischen Kaninchen. (Studien über den kolloid-osmotischen Druck des Blutes im normalen und pathologischen Zustand). *Tohoku J. exp. Med.*, t. 25, p. 1 (1935).
445. — — Ueber den Einfluss von einigen vegetativen Nerven- giften auf den kolloid-osmotischen Druck des Blutes. (Studien über den kolloid-osmotischen Druck des Blutes im normalen und pathologischen Zustand). *Tohoku J. exp. Med.*, t. 25, p. 13 (1935).
446. — — et Y. SANADA. — Beeinflussung des kolloid-osmotischen Drucks des Blutes durch Infusion von Gummilösung. (Studien über den kolloid-osmotischen Druck des Blutes im normalen und pathologischen Zustand). *Tohoku J. exp. Med.*, t. 25, p. 120 (1935).
- * 447. ORRU, M. — Ricerche sulla pressione colloido-osmotica del sangue nello stato gravidico e puerperale. *Ann. di. ostet. e ginec.*, t. 55, p. 1019 (1933).
448. — — Ricerche sulla pressione colloidosmotica nello stato gravidico e puerperale. Sui rapporti fra pressione colloidosmotica e le costanti fisico-chimiche del sangue. *Fol. Gynaec.*, t. 31, p. 53 (1934).
449. OSTWALD, Wo. — Zur Kenntnis der allgemeinen Solvatationsgleichung kolloider Systeme. *Kolloid- Zs.*, t. 49, p. 60 (1929).
450. — — Ueber Osmose und Solvation disperser Systeme. *Zs. physik. Chem.*, t. 159, p. 375 (1932).
451. PAGE, J. H., L. E. FARR et A. A. WEECH. — The effect of prolonged low protein diet on the serum lipids of dogs. *J. biol. Chem.*, t. 121, p. 111 (1937).
452. PASTEUR VALLÉRY-RADOT, G. MAURIC et M. LAUDAT. — Sur un cas de néphrose lipéidique. *Bull. Mém. Soc. Hôp. Paris*, 1932, p. 1281.
- *M 453. PAULI, Wo., et P. FENT. — Der osmotische Druck des Serumalbumins. *Kolloid- Zs.*, t. 67, p. 288 (1934).

454. PEIN, H. VON. — Untersuchungen über den Anteil der Niere an der Regulation des onkotischen und des osmotischen Druckes im Blut. *Zs. exper. Med.*, t. 82, p. 387 (1932).
455. PELLEGRINI, G. — Su alcune modificazioni del plasma sanguigno nelle cirrosi epatiche. *Boll. Soc. med. chir. Pavia*, 1928, fasc. 4.
456. — Sulle modificazioni delle proteine del siero dopo epatectomia. *Boll. Soc. med. chir. Pavia*, 1928, fasc. 5.
457. — Studio sulla patogenesi dell'ascite nella cirrosi epatica. *Arch. Pat. e Clin. med.*, t. 9, fasc. 3_r (1930).
458. — Il fattore renale nella patogenesi degli edemi (cosiddetti extrarenali) da malattie del cuore e del fegato e degli edemi da malattie dei reni. *Riforma med.*, t. 46, nr. 39 (1930).
459. — Studio clinico di alcune modificazioni del sangue e della diuresi dopo introduzione di acqua nell'organismo. I rapporti fra idremia e diuresi. *Arch. Pat. e Clin. med.*, t. 10, fasc. 4 (1931).
460. — Sulle variazioni della massa del sangue provocate da introduzione enterale e parenterale di acqua, sulle variazioni dell'idremia e sui mezzi di determinazione di esse. *Boll. Soc. med. chir. Pavia*, 1931, fasc. 4.
461. — La pressione colloidale-osmotica del sangue ed i suoi rapporti con gli equilibri minerali del sangue. *Arch. Sci. med.*, t. 55, p. 435 (1931).
462. — Pressione colloidale-osmotica e funzionalità renale nel decorso di alcune nefropatie. *Policlinico (Sez. medica)*, t. 40, p. 418 (1933).
463. — et E. PELLI. — Studio di alcuni fenomeni umorali e dinamici del sangue nello scompenso cardiaco. *Boll. Soc. med. chir. Pavia*, 1931, fasc. 5.
464. PERLZWEIG, W. A., G. DELRUE et C. GESCHICKTER. — Hyperproteinemia associated with multiple myelomas. Report of an unusual case. *J. amer. med. Ass.*, t. 90, p. 755 (1928).
465. PETERS, J. P. — The effect of the tissues on the respiratory functions of the blood. *Trans. Ass. Amer. Physicians*, t. 39, p. 63 (1924).
466. — Body water. The exchange of fluids in man. London, 1935.
467. — et D. D. VAN SLYKE. — Quantitative clinical chemistry. I. Interpretations. London, 1931.
468. — A. M. WAKEMAN et A. J. EISENMAN. — The plasma proteins in relation to blood hydration. The plasma proteins in malnutrition. *J. clin. Invest.*, t. 3, p. 491 (1927).
469. PFEFFER, W. — Osmotische Untersuchungen. Leipzig, 1877.
- 469a. PIEH, S. — Ueber die Beziehungen zwischen Atmung, Osmoregulation und Hydratation der Gewebe bei euryhalinen Meeresevertebraten. *Zool. Jahrb. (Allg. Zool.)*, t. 56, p. 129 (1936).
470. PLASS, E. D., et L. J. BOGERT. — Plasma protein variations in normal and toxemic pregnancies. *John Hopkins Hosp. Bull.*, t. 35, p. 361 (1924).

471. PLASS, E. D. et C. W. MATTHEW. — Plasma protein fractions in normal pregnancy, labor and puerperium. *Amer. J. Obst. Gynaecol.*, t. 12, p. 346 (1926).
472. — et M. D. ROURKE. — The effect of venous stasis on the proteins of blood plasma and on the rate of sedimentation of the red blood corpuscles. *J. Lab. a. clin. Med.*, t. 12, p. 735 (1926).
473. PLATT, R. — Inquiry into the fate of thyroxine in treatment of nephrosis. *Quart. J. Med.*, t. 23, p. 129 (1929).
474. POSNER, C. — Ueber Eiweiss im normalen Harn. *Virchows Arch.*, t. 104, p. 497 (1886).
475. POSNJAK, E. — Ueber den Quellungsdruck. *Kolloidchem. Beih.*, t. 3, p. 417 (1912).
- * 476. PRIMAK, F. — Le rôle des pressions hydrostatique et colloïdo-osmotique du sang dans la formation des œdèmes. (Russe). *Z. med. Ciklu*, t. 3, p. 429 (1933).
477. PUDDU, V. — Composizione proteica e pressione colloïdo-osmotica del sangue in rapporto al problema dell'edema nefrotico. *Minerva med.*, t. 25, p. 839 (1934).
478. — Untersuchungen über die Entstehung und die Ausschwemmung der Exsudate. Das Verhalten der Eiweisse und des kolloïd-osmotischen Druckes während des Verlaufes der experimentellen Exsudate. *Zs. exper. Med.*, t. 95, p. 754 (1935).
479. PUGLIESE, A. — Die Zusammensetzung des Blutes, die Harnabsonderung und die Lymphbildung nach intravenöser Injektion von Kolloïdlösungen allein oder zusammen mit Krystalloïden. *Zs. f. Biol.*, t. 54, p. 100 (1910).
480. RABINOVITCH, I. M. — The colloïdal osmotic pressure of blood in diabetes mellitus. *J. biol. Chem.*, t. 24, Proc. LXII (1930).
481. — et M. BEARD. — Diabetes mellitus. The colloïdal osmotic pressure of the blood. *Arch. int. Med.*, t. 46, p. 752 (1930).
482. RAPOSO, L. S. — Le fonctionnement des organes perfusés et la pression osmotique des albumines. *C. R. Soc. Biol.*, t. 110, p. 1036 (1932).
483. REHBERG, P. B. — Studies on kidney function. The rate of filtration and reabsorption in the human kidney. *Biochem. J.*, t. 20, p. 447 (1926).
484. — Ueber die Bestimmung der Menge des Glomerulusfiltrats mittels Kreatinin als Nierenfunktionsprüfung, nebst einigen Bemerkungen über die Theorien der Harnbereitung. *Zbl. inn. Med.*, t. 50, p. 367 (1929).
485. REID, W. — Osmotic pressure of solutions containing native proteids. *J. of Physiol.*, t. 31, p. 438 (1904).
486. — Osmotic pressure of hemoglobin. *J. of Physiol.*, t. 33, p. 2 (1905).
487. RICHTER, R. — Das tageszeitliche Verhalten des kolloïd-osmotischen Druckes im menschlichen Serum. Thèse de Médecine. Berlin, 1937.
488. ROAF, H. E. — The osmotic pressure of haemoglobin. *J. of Physiol.*, t. 38, Proc. I (1909).
489. ROCHE, A. — Le poids moléculaire des protéines. *Bull. Soc. Chim. biol.*, t. 17, p. 704 (1935).

490. ROCHE, A., et J. BRACCO. — Pression osmotique et poids moléculaire des globulines du sérum. *Bull. Soc. Chim. biol.*, t. 16, p. 1479 (1934).
491. — M. DORIER et F. MARQUET. — Le poids moléculaire de la sérumalbumine de l'homme. *C. R. Soc. Biol.*, t. 119, p. 1150 (1935).
492. — — et L. SAMUEL. — La précipitation des protéines du sérum par le sulfate d'ammonium. L'hypertension artérielle. *C. R. Soc. Biol.*, t. 122, p. 231 (1936).
493. — et J. ROCHE. — Variations de la pression osmotique et de la taille des molécules d'hémocyanine au cours du jeûne prolongé (estivation ou hibernation) chez divers *Helix*. *C. R. Acad. Sci.*, t. 201, p. 1522 (1935).
494. ROCHE, J. — Essai sur la biochimie générale et comparée des pigments respiratoires. Thèse de Sciences. Lyon, 1936.
495. ROMEO, F. — Iperazotemia con squilibrio colloidoncotico in rapporto a fenomeni degenerativi dei tuboli renali; studio chimico-clinico ed anatomo-istologico. *Arch. Pat. e clin. Med.*, t. 15, p. 239 (1935).
- * 496. — Comportamento dei fattori colloidoncotici e loro importanza sulla patogenesi della iperazotemia cloropenica. *Rassegna intern. clin. e terap.*, t. 17, p. 447 (1936).
497. — Comportamento del quadro proteico e della pressione oncotica del siero di sangue nella polmonite crupale. *Riforma med.*, t. 53, p. 47 (1937).
498. RONA, A. — Studien über die Oedembereitschaft in der Schwangerschaft. *Zs. Geburtsh.*, t. 112, p. 62 (1935).
499. — et F. HOFFENREICH. — Studien über die Oedembereitschaft in der Schwangerschaft. Bluteiweissbild, Kolloidstruktur und onkotischer Druck in der Schwangerschaft. *Zs. Geburtsh.*, t. 112, p. 51 (1935).
500. RONA, P., et L. MICHAELIS. — Beiträge zur allgemeinen Eiweisschemie. I. *Biochem. Zs.*, t. 27, p. 38 (1910).
501. — — Beiträge zur allgemeinen Eiweisschemie. II. *Biochem. Zs.*, t. 28, p. 193 (1910).
502. — et H. A. OELKERS. — Untersuchungen über fermentative Eiweiss-Spaltung. V. *Biochem. Zs.*, t. 217, p. 50 (1930).
- 502a. ROPES, M. W. — The protein constituents of synovial fluid with special reference to the characteristics and significance of mucin. XVI^e Congr. internat. Physiol., II, p. 253 (1938).
- * 503. ROSSELLI DEL TURCO, L. — La pressione oncotica del sangue. *Riv. di clin. med.*, t. 34, p. 684 (1933).
504. ROTH, E., et N. VON SZENT-GYÖRGYI. — Plasmaeiweissbild — Onkotischer Druck — Oedembereitschaft bei der Sublimatniere. *Klin. Wochens.*, t. 13, p. 726 (1934).
505. — — Die Eiweissfraktionen des Blutplasmas, der kolloidonkotische Druck, die Störung des Säure-Basengleichgewichtes des Organismus bei Sublimatnephrose. *Klin. Wochens.*, t. 13, p. 1792 (1934).

506. ROTH, E., et N. VON SZENT-GYÖRGYI. — La pression oncotique et l'équilibre acides-bases dans l'intoxication par le sublimé. (Hongrois) *Orvosi hetil.*, t. 79, p. 205 (1935).
507. ROTTSCHAEFER, E. S., et F. H. BETHELL. — Simultaneous studies of the colloid osmotic pressure of the blood serum and changes in erythrocyte form during pregnancy. *J. biol. Chem.*, t. 114, Proc. LXXXV (1936).
508. RUNGE, H., et R. KESSLER. — Der normale onkotische Druck im Blutplasma. *Münch. med. Wochens.*, t. 71, p. 1816 (1924).
509. — — — Beitrag zur Physiologie des Wasserstoffwechsels in der Schwangerschaft. *Arch. f. Gynäk.*, t. 126, p. 45 (1925).
510. RUSZNYAK, ST. — Untersuchungen über die Entstehung des Oedems. *Klin. Wochens.*, t. 2, p. 1988 (1923).
511. — — — Untersuchungen über die Entstehung des Oedems bei Nierenkranken. *Zs. exper. Med.*, t. 41, p. 533 (1924).
512. SAITO, H. — Studien über Anämie. Kolloidosmotischer Druck des Blutes bei Anämie. *Tohoku J. exp. Med.*, t. 19, p. 445 (1932).
513. — — — Studien über Anämie. Ueber den kolloidosmotischen Druck der Thoracicuslymphe bei experimenteller Anämie. *Tohoku J. exp. Med.*, t. 19, p. 462 (1932).
- 513a. — — — et F. NAKAZAWA. — Studien über den kolloid-osmotischen Druck im normalen und pathologischen Zustand. Vergleichende Untersuchung des kolloid-osmotischen Drucks des Blutes und der Lymphe und seine Beeinflussung durch Lymphagoga erster und zweiter Ordnung. *Tohoku J. exp. Med.*, t. 19, p. 233 (1932).
514. SALVESEN, H. A. — Plasma proteins in normal individuals. *Acta med. scand.*, t. 65, p. 147 (1926).
515. — — — Hyperproteinemia in a case of nephrosis. *Acta med. scand.*, t. 65, p. 152 (1926).
516. — — — Variations in the plasma proteins in non-renal conditions. *Acta med. scand.*, t. 72, p. 113 (1929).
- 516a. — — — et J. BØE. — Chronic edema of unknown origin. *Acta med. scand.* t. 93, p. 228 (1937).
517. SCHADE, H. — Modellstudien über den Flüssigkeitsaustausch in den Capillaren. *Verh. D. Ges. inn. Med.*, t. 36, p. 54 (1924).
518. — — — Die Wasserbindung in den Kolloiden, medizinisch betrachtet. *Kolloid-Zs.*, t. 35, p. 308 (1924).
519. — — — Wasserstoffwechsel. in *Handbuch der Biochemie*. 2. Auflage, t. 8, p. 149. Berlin, 1924.
- 519a. — — — Zur Entstehung der serösen und eitrigen Exsudate. *Verh. D. Ges. inn. Med.*, t. 37, p. 355 (1925).
520. — — — Gewebselastometrie zu klinischem und allgemeinärztlichem Gebrauch. *Münch. med. Wochens.*, t. 73, p. 2241 (1926).
521. — — — Ueber Quellungsphysiologie und Oedementstehung. *Ergebn. inn. Med.*, t. 32, p. 425 (1927).

- M 522. SCHADE, H., et F. CLAUSSEN. — Der onkotische Druck des Blutplasmas und die Entstehung der renal bedingten Oedeme. *Zs. klin. Med.*, t. 100, p. 365 (1924).
523. — — — et M. BIRNER. — Die Onkodynamik der Capillaren und ihre Anwendung auf klinische Fragen. *Zs. klin. Med.*, t. 108, p. 581 (1928).
524. — — — C. HÆBLER, F. HOFF, N. MOCHIZUCKI et M. BIRNER. — Weitere Untersuchungen zur Molekularpathologie der Entzündung. Die Exsudate. *Zs. exper. Med.*, t. 49, p. 334 (1926).
525. — — — et H. MENSCHEL. — Ueber die Gesetze der Gewebsquellung und ihre Bedeutung für klinische Fragen (Wasseraustausch im Gewebe, Lymphbildung und Oedementstehung). *Zs. klin. Med.*, t. 96, p. 306 (1923).
526. SCHICK, A. — Zur Therapie der Migräne. *Wien. klin. Wochens.*, t. 50, p. 1205 (1937).
527. SCHITTENHELM, A. — Oedemkrankheit. in *Enzykl. klin. Med.*, t. 12, p. 738. Berlin, 1927.
528. SCHLUTZ, F. W., W. W. SWANSON et M. R. ZIEGLER. — The distribution of the globulin and albumin fractions in the blood and in the urine in nephrosis. *Amer. J. Dis. Childr.*, t. 36, p. 756 (1928).
529. SCHOENLEIN, C. — Beobachtungen über Blutkreislauf und Respiration bei einigen Fischen. *Zs. f. Biol.*, t. 32, p. 511 (1895).
530. — — — et V. WILLEM. — Observations sur la circulation du sang chez quelques poissons. *Bull. scient. France et Belgique*, t. 26, p. 1 (1895).
531. SCHRÖDER, V., A. SCHUTOWA, L. UTEWSKAIA et G. KALASCHNIKOFF. — L'état physico-chimique du sang dans l'athérosclérose expérimentale. La pression colloïdo-osmotique dans l'athérosclérose expérimentale. (Russe). *Biol. Z.*, t. 3, p. 87 (1934).
532. SCHULTZ, O. — Ueber die Bedeutung des Zustandes der Blutkolloide für die Diurese und die Wasserverteilung im Organismus. *Zs. exper. Med.*, t. 31, p. 221 (1923).
533. SCHUTOWA, A. A. — La pression colloïd-osmotique du sang des lapins femelles pendant l'athérosclérose expérimentale. (Russe). *Biol. Z.*, t. 4, p. 517 (1935).
534. SCHWARZ, H., et J. L. KOHN. — Studies of nephritis in children. Nephrosis. *Amer. J. Dis. Childr.*, t. 24, p. 125 (1922).
535. — — — et H. H. LICHTENBERG. — Relationship of the blood cholesterol to the hemoglobin and serum protein. *J. biol. Chem.*, t. 121, p. 315 (1937).
536. SEKIGUCHI, E. — Influence of low atmospheric pressure on colloid osmotic pressure of blood. *Bull. Nav. M. A. Japan (Abstr. Sect.)*, t. 25, p. 65 (1936).
537. SENATOR, H. — Ueber physiologische und pathologische Albuminurie. *D. med. Wochens.*, t. 30, p. 1833 (1904).

538. SERR, H. — Blutbeschaffenheit und Glaukom. Messungen des osmotischen Druckes der Bluteiweisskörper bei Glaukomkranken, sowie experimentelle Untersuchungen über die Rolle des osmotischen Druckes der Bluteiweisskörper für den normalen und pathologischen Flüssigkeitswechsel. *Arch. f. Ophthalm.*, t. 114, p. 393 (1924).
539. SHELBURNE, S. A., et W. C. EGLOFF. — Experimental edema. *Arch. int. Med.*, t. 48, p. 51 (1931).
540. SHIGEMARU, A., Y. OKAMOTO et S. TAKIMOTO. — On the amount of albumin in the serum of the beriberic patient. *Med. New. (Japan)*, 1923, nr. 1011, cit. d'après 467.
541. SIEBECK, R. — Die Wasserausscheidung durch die Nieren und der Wasserhaushalt des Organismus. *D. Arch. klin. Med.*, t. 128, p. 173 (1919).
542. — Physiologie des Wasserhaushalts. in *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie*, t. 17, p. 161. Berlin, 1926.
- M 543. SOERENSEN, S. P. L. — Studies on proteins. *C. R. Labor. Carlsberg*, t. 12, p. 262 (1917).
- M 544. — Proteinstudien. *V. Zs. physiol. Chem.*, t. 106, p. 1 (1919).
- M 545. — Proteins. New-York, 1925.
546. SPIRO, K. — Ueber Diurese. *Arch. exp. Path. u. Pharm.*, t. 41, p. 148 (1898).
547. SPIRO, P. — Ueber die Wirkung der Diuretika der Purinreihe auf den Stoffaustausch zwischen Blut und Geweben. *Arch. exp. Path. u. Pharm.*, t. 84, p. 122 (1919).
548. STANBURY, J. B., E. WARWEG et W. R. AMBERSON. — Total plasmapheresis. *Amer. J. Physiol.*, t. 117, p. 230 (1936).
- M 549. STARLING, E. A. — On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. *J. of Physiol.*, t. 19, p. 312 (1896).
550. — The glomerular functions of the kidney. *J. of Physiol.*, t. 24, p. 317 (1899).
551. — The fluids of the body. London, 1909.
552. — Principles of human physiology. 3rd edition. Philadelphia, 1920.
- 552a. STEFFANUTTI, P. — Equilibrio acido-base e crasi proteica nello schok istaminico. *Fisiol. e Med.*, t. 5, p. 147 (1934).
553. — Contributo allo studio delle variazioni della crasi idro-proteica del sangue fra arteria e vena. *Policlinico (Sez. med.)*, t. 42, p. 65 (1935).
- *M 554. SUMWALT, M., et E. M. LANDIS. — Automatic recording apparatus for measurements of colloid osmotic pressure. *J. Lab. a. clin. Med.*, t. 22, p. 402 (1937).
555. SVEDBERG, TH. — The pH-stability regions of the proteins. *Gen. Disc. Faraday-Soc.* London, 1930, p. 740.
556. — *et B. SJÖGREN. — The molecular weights of serum albumin and of serum globulin. *J. amer. chem. Soc.*, t. 50, p. 3318 (1928).

557. SVEDBERG, TH., et B. SJÖGREN. — The pH-stability region of serum albumin and of serum globulin. *J. amer. chem. Soc.*, t. 52, p. 2855 (1930).
558. TADA, S., et F. NAKAZAWA. — Hormonale Beeinflussung des kolloidosmotischen Drucks des Blutes. *Tohoku J. exp. Med.*, t. 15, p. 119 (1930).
559. TAINTER, M. L., et P. J. HANZLIK. — The mechanism of edema production by paraphenylenediamine. *J. of Pharmacol.*, t. 24, p. 179 (1924).
560. TAKEDA, K. — Ueber das Verhalten des kolloid-osmotischen Druckes des Blutes bei Fieber. (Studien über den kolloid-osmotischen Druck im normalen und pathologischen Zustand). *Tohoku J. exp. Med.*, t. 27, p. 325 (1935).
561. THOMAS, A. W., et H. A. MURRAY JR. — A physico-chemical study of gum arabic. *J. of physic. Chem.*, t. 32, p. 676 (1928).
562. THOMPSON, W. O., P. K. THOMPSON et M. E. DAILEY. — The effect of posture upon the composition and volume of the blood in man. *J. clin. Invest.*, t. 5, p. 773 (1928).
563. THOMSON, W. A. R. — The plasma proteins and cardiac œdema. *Quart. J. Med.*, N. S., t. 3, p. 587 (1934).
564. TISELIUS, A. — The moving boundary method of studying the electrophoresis of proteins. *Nov. acta reg. Soc. Sci. Uppsala IV.* s. 7, nr. 4 (1930).
565. — — — Electrophoresis of serumglobulin. *B'ochem. J.*, t. 31, p. 313 (1937).
566. TISLOWITZ, R., et J. FLIEDERBAUM. — Untersuchungen über den Einfluss der Vitamine auf die Wasseraffinität des Blutes. *Vitamin D. Zs. exp. Med.*, t. 98, p. 735 (1936).
567. — — — Untersuchungen über den Einfluss der Vitamine auf die Wasseraffinität des Blutes. *Vitamin A. Zs. exper. Med.*, t. 100, p. 775 (1937).
568. TOCANTINIS, L. M. — Physicochemical changes of the blood in experimental thrombopenic purpura. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, t. 36, p. 402 (1937).
569. TORBERT, H. C., et G. CHENEY. — Reduction in colloidal osmotic pressure of blood serum after salt ingestion. *J. amer. med. Ass.*, t. 106, p. 683 (1936).
570. TURNER, A. H. — The validity of determinations of the colloid osmotic pressure of the serum. *J. biol. Chem.*, t. 96, p. 487 (1932).
571. — — — Studies on the colloid osmotic pressure of the blood of fishes. *Woods Hole Oceanogr. Inst. Rep.*, 1933, p. 35.
572. — — — Blood protein of fishes. *Woods Hole Oceanogr. Inst. Rep.*, 1934, p. 33.
- 572a. — — — The colloid osmotic pressure of the blood plasma in fishes. *Amer. J. Physiol.*, t. 113, (Proc.) p. 132 (1935).
573. — — — Serum proteins of fishes ; colloid osmotic pressure and other data. *Amer. J. Physiol.*, t. 116, (Proc.) p. 155 (1936).
- 573a. — — — Serum protein measurements in the lower vertebrates. In marine Teleosts and Elasmobranchs. *Biol. Bull.*, t. 73, p. 511 (1937).

- 573b. TURNER, A. H. — Protein in the blood serum of teleost and elasmobranch fishes. (Its significance as shown by colloid osmotic pressure and other findings.). XVI^e Congr. internat. Physiol., II, p. 266 (1938).
574. UNDERHILL, F. P., et S. C. ROTH. — The influence of water deprivation, pilocarpin and histamin upon changes in blood concentration in the rabbit. *J. biol. Chem.*, t. 54, p. 607 (1922).
- *M 574a. URBAN, F. — Automatic recording micro-osmometer for colloidal osmotic pressures. *Rev. Sci. Instr.*, t. 5, p. 375 (1934).
575. VANCURA, A. — Etude du rôle des facteurs extraréniaux dans la pathogénie des œdèmes brightiques et cardiaques. *Bull. internat. Acad. Sci. Bohême*, 1930.
576. — — — — — Altérations de la perméabilité des parois capillaires dans les maladies du cœur et des reins. Etude du liquide des épanchements des séreuses et des œdèmes. *Arch. malad. reins*, t. 6, p. 147 (1931).
577. VAN SLYKE, D.D. — Factors affecting the distribution of electrolytes, water and gases in the animal body. Philadelphia et London, 1926.
578. VEIL, W. H. — Ueber die Bedeutung intermediärer Veränderungen im Chlorstoffwechsel beim Normalen und beim Nierenkranken. *Biochem. Zs.*, t. 91, p. 267 (1918).
579. — — — — — Physiologie und Pathologie des Wasserhaushalts. *Ergebn. inn. Med.*, t. 23, p. 655 (1923).
580. — — — — — et P. SPIRO. — Ueber das Wesen der Theocinwirkung. *Münch. med. Wochens.*, t. 65, p. 1119 (1918).
- M 581. VERNEY, E. B. — The osmotic pressure of human serum and plasma. *J. of Physiol.*, t. 61, p. 319 (1926).
582. VOLHARD, F. — Die Wassersucht. in *Handbuch der inneren Medizin*, t. 6, I, p. 222. Berlin, 1931.
- 582a. WALLER, K. — Ueber das Verhalten des onkotischen (kolloid-osmotischen) Druckes im Verlauf von Lebererkrankungen. *Zs. klin. Med.*, t. 122, p. 47 (1932).
583. WATERFIELD, R. L. — Effects of posture on circulating blood volume. *J. of Physiol.*, t. 72, p. 110 (1931).
584. — — — — — Effect of posture on volume of leg. *J. of Physiol.*, t. 72, p. 121 (1931).
585. WEECH, A. A., E. GOETTSCH et E. B. REEVES. — The flow and composition of lymph in relation to the formation of edema. *J. exper. Med.*, t. 60, p. 63 (1934).
586. — — — — — et S. M. LING. — Nutritional edema. Observations on the relation of the serum proteins to the occurrence of edema and to the effect of certain inorganic salts. *J. clin. Invest.*, t. 10, p. 869 (1931).
587. — — — — — C. E. SNELLING et E. GOETTSCH. — The relation between plasma protein content, plasma specific gravity and edema in dogs maintained on a protein inadequate diet and in dogs rendered edematous by plasmapheresis. *J. clin. Invest.*, t. 12, p. 193 (1933).

588. WELLS, H. S. — The passage of materials through the intestinal wall. The relation between intra-intestinal pressure and the rate of absorption of water. *Amer. J. Physiol.*, t. 99, p. 209 (1931).
- M 589. — Some criteria of accuracy for the measurement of the osmotic pressure of colloids in biological fluids. *Amer. J. Physiol.*, t. 101, p. 409 (1932).
590. — The concentration and osmotic pressure of the proteins in blood serum and in lymph from the lacteals of dogs. *Amer. J. Physiol.*, t. 101, p. 421 (1932).
591. — The passage of materials through the intestinal wall. The osmotic pressure of the colloids of the lymph from the lacteals as a measure of the absorbing force of the intestine. *Amer. J. Physiol.*, t. 101, p. 434 (1932).
592. — et R. G. JOHNSON. — The intestinal villi and their circulation in relation to absorption and secretion of fluid. *Amer. J. Physiol.*, t. 109, p. 387 (1934).
593. — D. G. MILLER JR et B. M. DRAKE. — The validity of rapid determinations of the osmotic pressure of protein solutions. *J. clin. Invest.*, t. 14, p. 1 (1935).
594. — et J. B. YOUMANS. — Relations of tissue pressure to venous pressure, capillary filtration and other factors. *Amer. J. Physiol.*, t. 119, (Proc.) p. 419 (1937).
- M 595. — J. B. YOUMANS et D. G. MILLER JR. — Methods for the direct determination and calculation of the osmotic pressure of colloids in biological fluids. *Amer. J. Physiol.*, t. 105, (Proc.) p. 97 (1933).
596. — — — Formula and nomogram for estimation of osmotic pressure of colloids from albumin and total protein concentrations of human blood sera. *J. clin. Invest.*, t. 12, p. 1103 (1933).
597. WENT, I. — Sur le comportement, dans quelques expériences physiologiques, du sérum artificiel de Bayliss, employé dans la thérapeutique du choc traumatique (« wound-shock » de Cowell). (Hongrois). *Orvosi Hetil.*, t. 72, p. 1095 (1928).
598. WHIPPLE, G. H., H. P. SMITH et A. E. BELT. — Shock as a manifestation of tissue injury following rapid plasma protein depletion. The stabilizing value of plasma proteins. *Amer. J. Physiol.*, t. 52, p. 72 (1920).
599. WHITE, H. L. — On glomerular filtration. *Amer. J. Physiol.*, t. 68, p. 523 (1924).
600. WIES, C. H., et J. P. PETERS. — Osmotic pressure of proteins in whole serum. *J. clin. Invest.*, t. 16, p. 93 (1937).
601. WILSON, H. C. — The effect of carbon dioxide and acetic acid on the osmotic pressure of hæmoglobin. *Biochem. J.*, t. 17, p. 59 (1923).
602. — The osmotic pressure of hæmoglobin. An explanation of the effect of acetic acid based on Donnan's theory of membrane equilibrium. *Biochem. J.*, t. 19, p. 80 (1925).
603. WOLFERTH, C. C. — Inanition edema associated with alimentary disturbances in adults. *Med. Clin. N. Amer.*, t. 8, p. 785 (1924).

- M 604. WRESCHNER, M. — Methoden zur Bestimmung des kolloidosmotischen Druckes in biologischen Flüssigkeiten. *Handbuch d. biologischen Arbeitsmethoden*, IIIB, fasc. 5, p. 757 (1929).
- 640a. YASUDA, H. — Studien über die bluteiweiss- und kolloidosmoregulierende Tätigkeit der Leber. Ueber den Eiweissgehalt und den kolloid-osmotischen Druck des zu- und abströmenden Blutes der Leber, mit besonderer Berücksichtigung ihrer Veränderungen nach Eiweissverlust durch Aderlass und Plasmaphäresis. Versuch am normalen Kaninchen. *Tohoku J. exp. Med.*, t. 31, p. 437 (1937).
- 640b. — Studien über die bluteiweiss- und kolloidosmoregulierende Tätigkeit der Leber. Ueber den Eiweissgehalt und den kolloid-osmotischen Druck des zu- und abströmenden Blutes der Leber bei Nierenschädigung (Kantharidin- und Uranvergiftung). *Tohoku J. exp. Med.*, t. 31, p. 456 (1937).
- 640c. — Studien über die bluteiweiss- und kolloidosmoregulierende Tätigkeit der Leber. Ueber den Eiweissgehalt und den kolloid-osmotischen Druck des zu- und abströmenden Blutes der Leber bei Leberschädigung. *Tohoku J. exp. Med.*, t. 31, p. 524 (1937).
- 640d. — Studien über die bluteiweiss- und kolloidosmoregulierende Tätigkeit der Leber. Ueber die Beeinflussung des Eiweissgehalts und des kolloid-osmotischen Drucks des zu- und abströmenden Blutes der Leber durch vegetative Nervengifte. *Tohoku J. exp. Med.*, t. 31, p. 536 (1937).
605. YAMAGUCHI, T. — Studien über den Flüssigkeitsaustausch. Einfluss der Absperrung des Blutstroms auf den intermediären Flüssigkeitsaustausch bei nierengesunden und kranken Menschen. *Tohoku J. exp. Med.*, t. 8, p. 449 (1926).
606. YANAGI, K. — A clinical and experimental study of the stability of colloid osmotic pressure of serum proteins. *J. clin. Invest.*, t. 14, p. 853 (1935).
607. — Effect of posterior pituitary preparations upon colloid osmotic pressure of serum proteins, water and mineral metabolism of dogs. *J. of Pharmacol.*, t. 56, p. 23 (1936).
608. YOUMANS, B., J. H. AKEROYD JR. et H. FRANK. — Changes in blood and circulation with changes in posture. Effect of exercise and vasodilatation. *J. clin. Invest.*, t. 14, p. 739 (1935).
609. — A. BELL, D. DONELY et H. FRANK. — Endemic nutritional edema. Serum proteins and nitrogen balance. *Arch. int. Med.*, t. 51, p. 45 (1933).
610. — H. S. WELLS, D. DONLEY et D. G. MILLER JR. — The effect of posture (standing) on the serum protein concentration and colloid osmotic pressure of blood from the foot in relation to the formation of edema. *J. clin. Invest.*, t. 13, p. 447 (1934).
-

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	vii
I. — Introduction historique	1
II. — La physico-chimie de la pression colloïdo-osmotique	5
A. Les composantes énergétiques	6
1. La pression osmotique vraie	6
2. La pression d'hydratation	7
3. L'équilibre de Donnan	10
B. Les bases matérielles de la pression colloïdo-osmotique des liquides biologiques	16
1. Constituants colloïdaux	16
a. LES PROTÉINES	16
Les protéines totales 16. — Les fractions protéiques 19.	
b. LES LIPIDES	25
2. Constituants non colloïdaux	28
a. LES IONS	28
La concentration saline 28. — La composition qualitative du milieu minéral 30. — La concentration des ions d'hydrogène 30.	
b. LES INÉLECTROLYTES NON COLLOÏDAUX	32
C. Les principes de la mesure	33
L'osmomètre compensateur 33. — Le volume de la cellule 34. — Le rôle de la membrane (Composition chimique. Structure physique) 34. — Le liquide extérieur de l'osmomètre 37. — L'influence de la température 37. — La préparation des liquides biologiques 38.	
III. — Le rôle biologique de la pression colloïdo-osmotique	41
A. Les théories	41
1. La théorie de STARLING	41
2. La théorie de SCHAEFF	43

3. La théorie de KROGH	47
4. La théorie de DRINKER et FIELD	48
B. Les faits observés	49
1. Physiologie et pathologie humaines	49
a. LE SANG	49
Physiologie	49
Moyenne et limites normales 49. — Influence de la race 51. — Influence de la constitution 51. — Influence du sexe 52. — Influence de l'âge 52. — Influence de la grossesse 54. — Influence de la nourriture 55. — Rythme quotidien ? 56. — Différence artério-veineuse ? 56. — Influence des échanges respiratoires 58. — Influence du travail musculaire 58.	
Pathologie	59
Maladies avec rétention d'eau	60
Maladies rénales	60
La glomérulo-néphrite 60. — La néphrose 63. — D'autres maladies rénales 65.	
Maladies du cœur et de la circulation	66
Relations entre la pression colloïdo-osmotique et la pression sanguine dans les différents vaisseaux 66. — Les cardiopathies 71.	
Maladies du foie	75
Maladies avec épanchement dans les cavités séreuses	76
L'ascite hépatique 76. — Les transsudats au cours des maladies cardiaques et rénales 77. — Les exsudats inflammatoires 77. — La régression des épanchements 78.	
D'autres maladies avec bilan d'eau positif	79
Le myxoedème 79. — L'œdème insulini-que 79. — L'œdème au cours de l'anémie 80. — L'œdème cachectique 81. — Le béri-béri 83. — D'autres œdèmes généralisés 83. — Œdèmes locaux 83.	
Maladies avec déshydratation	84
Les exsiccoses par vomissements, diarrhées, etc. 84. — Le coma diabétique 85. — Le diabète insipide 85.	
La fièvre	86

Maladies sans modification particulière du bilan d'eau	87
b. L'URINE	88
c. LE LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN	89
d. LA LYMPHE	90
e. LA BILE	91
f. LE LIQUIDE SYNOVIAL	91
g. LES ACCUMULATIONS PATHOLOGIQUES DE LIQUIDE	91
Les épanchements dans les cavités sereuses	92
Le liquide œdémateux	96
2. Physiologie comparée	98
a. TABLEAU COMPARATIF DE LA PRESSION COLLOÏDO-OSMOTIQUE DU MILIEU INTÉRIEUR	98
b. LA SIGNIFICATION DES DIFFÉRENCES OBSERVÉES	104
3. Physiologie et pathologie expérimentales	106
a. LE MÉTABOLISME GÉNÉRAL DE L'EAU	107
<i>La diminution artificielle de la pression colloïdo-osmotique sanguine.</i>	107
L'injection intraveineuse de grandes quantités de liquide 107. — La diminution par saignée 107. — La diminution par plasmapharèse 109. — La diminution par le régime pauvre en protéines 110. — Le problème du mécanisme de la plasmapharèse 111. — L'action de la gomme arabique dans la plasmapharèse 112. — L'action du sel dans la plasmapharèse 113.	
<i>L'augmentation artificielle de la pression colloïdo-osmotique sanguine.</i>	113
L'augmentation par transfusion sanguine 114.	
L'augmentation par injection de colloïdes étrangers à l'organisme 114.	
b. LE MÉTABOLISME LOCAL DE L'EAU	118
<i>Les tissus en général.</i>	118
Le rôle de la pression capillaire	118
Valeurs normales et variations spontanées 119.	
Modifications par intervention directe 121.	
Modifications par intervention indirecte 121.	
Le rôle de la pression tissulaire	123
La perméabilité des parois capillaires aux protéines	124
<i>Organes à fonctions spéciales</i>	127
Le rein	128

Le rôle régulateur du rein 128. — Maladies rénales expérimentales 129. — La pression colloïdo-osmotique et le fonctionnement du rein 130. — La théorie de STARLING et la théorie de CUSHNY-REHBERG 131.	
La résorption dans l'intestin	133
Le rôle du foie et de la rate dans le maintien de la pression colloïdo-osmotique du sang	134
4. Pharmacologie	137
a. LES DIURÉTIQUES	138
Les corps mercuriels organiques 138. — Les corps puriques 141. — La diurèse aqueuse 144.	
b. LES HORMONES	146
L'hormone thyroïdienne 147. — L'insuline 149. — L'hormone post-hypophysaire 149. — L'adrénaline 151.	
c. LES VITAMINES	151
d. LES HYPNOTIQUES	153
e. LES POISONS HYDROPIGÈNES	153
f. INTERVENTIONS DIVERSES	154
C. Conceptions personnelles de l'auteur	156
CONCLUSIONS	176
BIBLIOGRAPHIE	177

